

Aus dem
Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und
Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Univ. Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Mansmann

**Medikation bei Patienten mit eingeschränkter exkretorischer
Nierenfunktion im Akutkrankenhaus – Ansatzpunkte für
pharmazeutische Betreuung**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Monika Maria Guggemoos

aus
Sinsheim
2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Eva. Grill, MPH

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Hans-Joachim Anders, Priv.-Doz. Dr. med.
Norbert Lotz

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. rer. biol. hum., Dipl.-
Stat. Ralf Strobl

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 21.11.2018

| | |
|---|-----------|
| 1. HINTERGRUND | 1 |
| 1.1. Definition eingeschränkte Nierenfunktion | 1 |
| 1.2. Prävalenz einer eingeschränkten Nierenfunktion | 4 |
| 1.2.1. In der Allgemeinbevölkerung | 4 |
| 1.2.2. Im Krankenhaus | 5 |
| 1.3. Herausforderungen einer eingeschränkten Nierenfunktion für die Arzneimitteltherapie | 6 |
| 1.4. Besonderheiten niereninsuffizienter Patienten im Krankenhaus | 9 |
| 1.5. Arzneimitteltherapie bei Patienten mit eingeschränkter exkretorischer Nierenfunktion | 9 |
| 1.6. Strategien zur Risikovermeidung | 10 |
| 1.7. Ziele der Arbeit | 11 |
| 2. METHODEN | 12 |
| 2.1. Studiendesign und Rahmenbedingungen | 12 |
| 2.2. Studienteilnehmer | 12 |
| 2.3. Variablenbeschreibung und Datenquellen/ Datenerhebung | 13 |
| 2.3.1. Liegedauer | 14 |
| 2.3.2. Patientencharakteristika | 14 |
| 2.3.3. Eingeschränkte exkretorische Nierenfunktion | 15 |
| 2.4. Bewertung der Arzneimitteltherapie allgemein | 16 |
| 2.4.1. Klassifizierung von Arzneistoffdosierungen | 18 |
| 2.4.2. B01 – Antithrombotische Mittel | 19 |
| 2.4.3. N01 – Analgetika und M01 – Antiphlogistika, Antirheumatika | 21 |
| 2.4.4. J01 – Antibiotika, systemisch | 22 |
| 2.4.5. C03 – Diuretika | 24 |
| 2.5. Statistische Methoden | 24 |
| 2.6. Bias | 25 |
| 2.7. Fallzahl | 26 |
| 3. ERGEBNISSE | 26 |
| 3.1. Studienteilnehmer | 26 |
| 3.2. Deskriptive Darstellung erhobener Daten | 28 |
| 3.2.1. Patientencharakteristika | 28 |
| 3.2.2. Nierenfunktionsparameter | 29 |
| 3.2.3. Medizinische Diagnosen | 31 |
| 3.2.4. Verordnete Arzneimittel | 33 |
| 3.3. Bewertung der Arzneimitteltherapie | 37 |
| 3.3.1. B01 – Antithrombotische Mittel | 37 |
| 3.3.1.1. Enoxaparin | 40 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 3.3.2. | N02 – Analgetika und M01 – Antiphlogistika, Antirheumatika | 41 |
| 3.3.3. | J01 – Antibiotika, systemisch | 43 |
| 3.3.4. | C03 – Diuretika | 46 |
| 3.3.5. | Zusammenfassung | 47 |
| 3.4. | Intervention aus ethischen Gründen | 49 |
| 3.4.1. | Patientenfall 1 | 49 |
| 3.4.2. | Patientenfall 2 | 50 |
| 3.5. | Übertragungsfehler | 51 |
| 4. | DISKUSSION | 54 |
| 4.1. | Zusammenfassung der Ergebnisse | 54 |
| 4.2. | Interpretationen der Ergebnisse | 55 |
| 4.2.1. | Arzneimitteltherapie allgemein | 55 |
| 4.2.2. | B01 – Antithrombotische Mittel | 58 |
| 4.2.3. | J01 – Antibiotika, systemisch | 61 |
| 4.2.4. | N02 – Analgetika und M01 – Antiphlogistika, Antirheumatika | 63 |
| 4.2.5. | C03 – Diuretika | 63 |
| 4.2.6. | Medikationsfehler im Krankenhaus | 66 |
| 4.2.6.1. | Prävalenz und Folgen von Medikationsfehlern im Krankenhaus | 66 |
| 4.2.6.2. | Ursachen von Medikationsfehlern im Krankenhaus | 68 |
| 4.2.6.3. | Strategien zur Vermeidung von Medikationsfehlern im Krankenhaus | 69 |
| 4.2.7. | Medizinische Diagnosen | 71 |
| 4.2.8. | Nierenfunktion während dem stationären Aufenthalt: Prävalenz und Verlauf | 72 |
| 4.2.9. | Einfluss der Berechnungsformel auf die Nierenfunktion | 75 |
| 4.2.10. | Behördliche Vorgaben zu pharmakokinetischen Studien bei Niereninsuffizienz | 77 |
| 4.2.11. | Übertragungsfehler | 79 |
| 4.3. | Stärken und Limitationen der vorliegenden Studie | 80 |
| 4.3.1. | Stärken | 80 |
| 4.3.2. | Limitationen | 81 |
| 4.4. | Generalisierbarkeit | 83 |
| 4.5. | Finanzierung der Studie | 83 |
| 5. | ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK | 84 |
| 6. | REFERENZEN | 88 |
| 7. | ANHANG | 97 |
| 7.1. | Einteilung eingesetzter Wirkstoffe nach Nierenfunktion | 97 |
| 7.2. | Dosierung ausgewählter Wirkstoffe bei eingeschränkter exkretorischer Nierenfunktion | 104 |
| 7.3. | Patienteninformation | 113 |
| 7.4. | Patienteneinverständniserklärung | 115 |

| | |
|--|------------|
| TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 117 |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 118 |
| EIDESSTAATLICHE VERSICHERUNG | 119 |
| DANKSAGUNG | 120 |

1. Hintergrund

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Infektionen, einer akuten Niereninsuffizienz sowie kardiovaskulären Erkrankungen und werden gegenüber der Allgemeinbevölkerung häufiger hospitalisiert [1-4]. In Abhängigkeit des Stadiums der Niereninsuffizienz ist auch die Mortalität gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht [5-8]. Die Nierenfunktion nimmt physiologisch mit zunehmendem Alter ab: ab dem 30. Geburtstag schwindet mit jedem Lebensjahr bis zu 1% der Nierenleistung [9-12]. Dies hat zur Folge, dass die Nierenfunktion gerade bei älteren Menschen oftmals stark vermindert ist, was in eine chronische Niereninsuffizienz münden kann.

Aus der Einschränkung der Nierenfunktion ergeben sich pharmakokinetische und pharmakodynamische Veränderungen, die bei der Arzneimittelverordnung beachtet werden müssen. So zählt eine eingeschränkte Nierenfunktion neben hohem Lebensalter und Multimedikation auch zu den größten Risikofaktoren für Fehler in der Arzneimitteltherapie [13, 14]. Aus diesem Grund fordert das Aktionsbündnis Patientensicherheit¹ in seiner „Checkliste Arzneitherapiesicherheit im Krankenhaus“ (Version 2006) eine Berechnung der Nierenfunktion bei allen Patienten ab 65 Jahren bei der stationären Aufnahme und eine Kennzeichnung renal eliminierten Arzneistoffe für den behandelnden Arzt [15]. Darüber hinausgehende Maßnahmen, die Arzneimitteltherapiesicherheit bei dieser Patientengruppe systematisch zu erhöhen, sind bislang nicht flächendeckend verfügbar. Pharmazeutische Betreuung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist bisher kein Standard an deutschen Krankenhäusern.

1.1. Definition eingeschränkte Nierenfunktion

Von einer eingeschränkten Nierenfunktion spricht man bei Vorliegen einer verminderten glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die GFR spiegelt die Summe der Filtrationsleistung aller funktionierenden Nephrone wider. Sie gilt allgemein als bester Marker zur Beurteilung der gesamten Nierenfunktion. Die Kreatinin-Clearance (K_{Cr}Cl), die oftmals synonym verwendet wird, hat eine ähnliche Aussagekraft. Sie stellt den glomerulär filtrierte Kreatinin-Anteil dar. Da Kreatinin jedoch von verschiedenen

¹ Das Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V. (APS) wurde 2005 gegründet. Es setzt sich für Erforschung, Entwicklung und Verbreitung von Maßnahmen für eine sichere Gesundheitsversorgung ein. Mitglieder sind u.a. Vertreter der Gesundheitsberufe, ihrer Verbände und Patientenorganisationen.

Faktoren wie Geschlecht oder Alter beeinflusst wird und zusätzlich zur glomerulären Filtration noch tubulär sezerniert sowie über einige nicht-renale Ausscheidungswege eliminiert wird, kann die Aussagekraft der Kreatinin-Clearance in einigen klinischen Situationen vermindert sein. Dazu zählen zum Beispiel eine verminderte Muskelmasse, beispielsweise aufgrund von Mangelernährung, Zustand nach Amputationen o.ä. oder eine eingeschränkte Leberfunktion [16-20].

Die Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz erfolgt seit 2002 anhand der GFR in fünf Stadien. Eine Überarbeitung dieser Einteilung erfolgte zuletzt 2012 durch die Chronic Kidney Disease (CKD) Working Group des KDIGO-Konsortiums (Kidney Disease – Improving Global Outcomes). Je höher das Stadium, umso fortgeschrittener ist die Erkrankung [1].

Die Festlegung der Stadien 1 und 2 erfolgt durch Manifestationen renaler Schäden. Eine Messung der GFR erfolgt nur, um zwischen beiden Stadien zu differenzieren. Die GFR liegt in Stadium 1 noch über 90ml/min, auch die Plasmakonzentrationen harnpflichtiger Substanzen sind noch im Normbereich. Lediglich eine Albuminurie (Urin-Albuminausscheidung > 30mg/24 Stunden) oder Abweichungen im Urin-Sediment (z.B. Erythrozyturie) weisen auf eine bestehende renale Schädigung hin. Im Stadium 2 der Niereninsuffizienz liegt die GFR zwischen 89ml/min und 60ml/min, die mögliche Ausscheidung von Proteinen oder Erythrozyten mit dem Urin wird verstärkt. Sowohl das Stadium 1 als auch das Stadium 2 verlaufen für den Patienten in der Regel asymptomatisch und stellen meist einen Zufallsbefund dar. Oberflächlich betrachtet funktionieren die Nieren weiterhin normal, dennoch sollten zu diesem Zeitpunkt bereits Maßnahmen ergriffen werden, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern [1, 21].

Ab Stadium 3 wird die Erkrankung für den Patienten symptomatisch. Schnelle Ermüdbarkeit, Leistungsminderung und Hypertonie machen die Erkrankung für den Patienten spürbar. Die Werte harnpflichtiger Substanzen wie Harnstoff und Kreatinin im Blut sind erhöht. Das Stadium 3 wird noch weiter unterteilt: In Stadium 3a gilt die Nierenfunktion als „mild bis moderat vermindert“, im Stadium 3b als „moderat bis schwerwiegend vermindert“. Die GFR liegt zwischen 59- 45ml/min bzw. 44- 30 ml/min. Im Stadium 4 liegt die GFR zwischen 29-15ml/min und die Nierenfunktion wird als „schwerwiegend eingeschränkt“ bezeichnet. Stadium 5 kennzeichnet das Nierenversagen im Endstadium mit einer GFR < 15ml/min. Tritt eines oder treten mehrere Symptome auf, die auf ein Nierenversagen zurückzuführen sind, muss im

Einzelfall der Beginn einer Nierenersatztherapie erwogen werden. Zu den Symptomen gehören beispielsweise Elektrolyt- und/ oder Säureimbalancen, Pruritus, Serositis, unkontrollierbarer Volumenstatus, nicht mehr zu beherrschender Bluthochdruck oder kognitive Einschränkungen [1].

Aufgrund relevanter Unterschiede zwischen der tatsächlichen, jedoch nur mittels aufwendiger Messungen zur ermittelnden GFR (mGFR), und der rechnerisch abgeschätzten GFR (eGFR), muss zur Feststellung, ob die Nierenfunktion tatsächlich eingeschränkt ist, die Art der GFR-Bestimmung berücksichtigt werden. Je nachdem, ob eine Messung oder eine Berechnung durchgeführt sowie welcher endogene bzw. exogene Marker zur Messung bzw. Berechnung herangezogen wurde, können sich klinisch relevante Abweichungen ergeben.

Die Berechnung der eGFR ist auf Basis einer Kreatinin oder Cystatin C Bestimmung aus dem Serum möglich. Für beide Marker liegen eine Reihe von Schätzformeln vor, auch die Kombination beider Werte, d.h. Serum-Kreatinin und Serum-Cystatin C in einer Berechnung, ist möglich. Die wichtigsten Kreatinin-basierten Formeln zur Berechnung der eGFR sind die vereinfachte Modification of Diet in Renal Disease (MDRD4) und die Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Formel [22, 23]. Zur Berechnung der KrCl ist die Cockcroft-Gault Formel verbreitet, daneben sind noch ältere, weniger bekannte Berechnungen wie die Schätzung nach Dettli verfügbar [24, 25]. Die wichtigste Cystatin-C basierte Formel ist eine Modifikation der CKD-EPI Formel [23]. Alle Formeln wurden auf Basis unterschiedlicher Patientenkollektive entwickelt, sodass die Ergebnisse voneinander abweichen können [26-31].

Gemäß der Kidney Disease – Improving Global Outcomes Initiative (KDIGO) spricht man bei Vorliegen einer berechneten eGFR $< 60 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$ (auf Basis von Serum-Kreatinin und/oder Serum-Cystatin C) von einer eingeschränkten Nierenfunktion [1]. Bei Werten einer eGFR $> 60 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$ sind die Berechnungen i.d.R. zu ungenau, um eine korrekte Diagnose oder Stadieneinteilung rechtfertigen zu können. Die Stadien 1 und 2 der chronischen Niereninsuffizienz können daher auch nur durch Bestimmung der Albumin-Ausscheidung sowie des Urin-Sediments oder einer Messung der mGFR, nicht jedoch durch Abschätzung der eGFR mittels Formeln, diagnostiziert werden.

1.2. Prävalenz einer eingeschränkten Nierenfunktion

1.2.1. In der Allgemeinbevölkerung

2016 wurden erstmals repräsentative Daten zur Prävalenz einer eingeschränkten Nierenfunktion in der deutschen Wohnbevölkerung veröffentlicht. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1 2008-2011) des Robert-Koch-Instituts zeigen demnach, dass die Prävalenz einer nicht-dialysepflichtigen Niereninsuffizienz, definiert als $eGFR < 60 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$ (berechnet nach der CKD-EPI-Formel für Kreatinin und Cystatin C) in der Altersgruppe von 18-79 Jahren 2,3 % (95%-KI: [1,9; 2,6]) beträgt und mit zunehmendem Lebensalter steigt. So liegt sie in allen Altersgruppen < 70 Jahren jeweils deutlich unter 5% und nimmt bei den 70-79-Jährigen auf einen Wert von etwa 13% zu [32]. Eine erhöhte Urin-Albuminausscheidung, die bei noch hohen GFR-Werten als erstes Anzeichen einer renalen Schädigung auftreten kann, betrug über alle Altersgruppen hinweg 11,5% und trat ebenfalls mit zunehmendem Alter vermehrt auf. Die Gruppe der ≥ 80 Jährigen wurde in dieser Studie nicht untersucht.

Die Berlin Initiative Study, eine von der Stiftung für Präventivmedizin des Kuratoriums für Dialyse und Nierentransplantation (KfH) finanzierte Erhebung, betrachtete ausschließlich die Population der über 70-Jährigen. Das Durchschnittsalter betrug 78,5 Jahre. In dieser Gruppe lag der Anteil einer nicht-dialysepflichtigen $eGFR < 60 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$ (berechnet nach der CKD-EPI Formel nur für Kreatinin) bei 30,1% [33]. Die Kassenärztliche Bundesvereinigung gibt in einem Schreiben an ihre Mitglieder aus 2012 an, dass etwa 10% der erwachsenen Deutschen an einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden, bei den über 75-jährigen wird die Prävalenz mit etwa einem Drittel angegeben [34]. Eine Quelle für diese Angaben wird nicht genannt.

Innerhalb der US- Bevölkerung wird die Häufigkeit chronischer Nierenfunktionsstörungen auf mehr als 13% (berechnet nach der MDRD4-Formel) bzw. 14,8% (berechnet nach der CKD-EPI Formel) geschätzt [35, 36]. In einer Studie unter Nicht-Diabetikern in den USA wurde eine verminderte Nierenfunktion mit einer $eGFR < 80 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$ (berechnet nach der MDRD4-Formel) bei 20% der eingeschlossenen Teilnehmer festgestellt [37]. Wurde in derselben Studie statt der $eGFR$ die $KrCl$ nach Cockcroft-Gault abgeschätzt, sogar bei knapp 54% der Teilnehmer. Ähnliche Zahlen sind auch für England verfügbar, wobei hier die Häufigkeit bei den über 75- Jährigen mit etwa 50% angegeben wird [38].

Die hier genannten, unterschiedlichen Prävalenzen verdeutlichen bereits die Problematik, die sich aus der Verwendung unterschiedlicher Schätzformeln ergeben kann.

1.2.2. Im Krankenhaus

Die Häufigkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion unter hospitalisierten Patienten ist für Deutschland nicht bekannt. 2001 wurde in einer Studie am Universitätsspital Basel gezeigt, dass bei 17% der Patienten einer onkologischen, einer infektiologischen und einer nephrologischen Schwerpunktstation mindestens einmal während des stationären Aufenthaltes eine $KrCl < 50 \text{ ml/min}$ vorlag (berechnet nach Dettli) [39]. Auswertungen aus der elektronischen Verordnungsunterstützung des Universitätsklinikums Zürich zeigten, dass 44% der dort hospitalisierten Patienten eine $eGFR < 60 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$ (berechnet nach der MDRD4-Formel) aufwiesen [40]. Eine weitere Studie an einem amerikanischen Akutkrankenhaus ermittelte die Prävalenz einer eingeschränkter Nierenfunktion bei hospitalisierten Patienten über alle Fachabteilungen hinweg mit 39,9% ($KrCl < 80 \text{ ml/min}$, berechnet nach Cockcroft-Gault), davon hatten 15,0% der Patienten eine $KrCl < 50 \text{ ml/min}$ [41]. Auf der Intensivstation eines deutschen Universitätsklinikums wurde die Prävalenz einer $eGFR < 50 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$ mit 49% ermittelt (berechnet nach der nicht-standardisierten MDRD4-Formel) [42]. Aufgrund unterschiedlicher Populationen und Berechnungsmethoden ist eine generelle Übertragbarkeit dieser Daten auf Deutschland bzw. andere Fachbereiche als die Intensivmedizin nur sehr eingeschränkt möglich.

Diabetes Mellitus und das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie gelten als Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz: beide Erkrankungen sind zusammen für etwa zwei Drittel aller Fälle von eingeschränkter Nierenfunktion verantwortlich [21]. Weitere Ursachen für eine altersbedingte Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate sind neben einer renalen Minderdurchblutung durch arteriosklerotische Veränderungen nachlassende Herzleistung sowie eine Abnahme der Anzahl funktionsfähiger Nephrone [12, 39, 43, 44]. Aufgrund dessen kann vermutet werden, dass die Dichte niereninsuffizienter Patienten im Krankenhaus je nach Fachbereich unterschiedlich ist. Eine erhöhte Prävalenz ist demnach auf endokrinologischen oder kardiologischen Stationen zu erwarten [4].

1.3. Herausforderungen einer eingeschränkten Nierenfunktion für die Arzneimitteltherapie

Die Herausforderungen einer eingeschränkten Nierenfunktion für die Arzneimitteltherapie betreffen, vereinfacht dargestellt, insbesondere die folgenden pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Prozesse:

1. Verminderte renale Ausscheidung von Hilfsstoffen, Wirkstoffen und ihren Metaboliten
2. Verminderte Wirksamkeit
3. Veränderung von Absorption, Distribution und nicht-renaler Clearance
4. Veränderungen der Plasmaproteinbindung

Insgesamt führt eine nicht angepasste Arzneimitteltherapie bei niereninsuffizienten Patienten zu schlechteren Therapieoutcomes und erhöhter Arzneimitteltoxizität [21, 43, 45]. Dieses Risiko besteht in besonderem Maße, je enger die therapeutische Breite des eingesetzten Wirkstoffes ist.

Zahlreiche Arbeiten zeigen die bislang unzureichende Umsetzung von Dosisempfehlungen bei eingeschränkter Nierenfunktion unter hospitalisierten Patienten. In der Studie an einem Schweizer Universitätsspital wurden lediglich 33% aller notwendigen Dosisanpassungen vorgenommen [39], in einer Studie auf einer Intensivstation an einem deutschen Universitätsklinikum waren 53 von 110 Arzneimitteln bei eingeschränkter Nierenfunktion überdosiert [42]. In einer Erhebung in einem kommunalen Lehrkrankenhaus in den USA wurden nur 30% aller relevanten Dosisanpassungen bei niereninsuffizienten Patienten umgesetzt [41].

Eine Kumulation von Stoffwechselprodukten mit Symptomen einer Überdosierung ist für die Opioide Morphin und Pethidin sowie das Benzodiazepin Midazolam bei Niereninsuffizienz beschrieben [39, 43]. Durch konsequente Anpassung der Dosierung an die noch verbliebene Nierenfunktion kann die Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen reduziert werden. Beispiele hierfür sind die Verringerung der Anzahl der durch Imipenem/Cilastatin ausgelösten Krampfanfälle oder die Verringerung der durch Ranitidin ausgelösten zentral- nervösen Nebenwirkungen [46, 47]. Die intravenöse Gabe des Antimykotikums Voriconazol ist ein Beispiel für die Kumulation eines Hilfsstoffs bei Niereninsuffizienz. Die Gefahr einer Überdosierung besteht bei intravenöser, nicht jedoch bei oraler Verabreichung

[48]. Grund hierfür sind die sog. SBECD-Vehikel (Natrium-beta-cyclodextrin-sulfobutylether), in welche Voriconazol zur besseren Löslichkeit „verpackt“ ist. Diese werden vorwiegend renal ausgeschieden. Dadurch kann Voriconazol bei Niereninsuffizienz bei intravenöser Verabreichung kumulieren, obwohl der extrarenale Ausscheidungsbruchteil des Wirkstoffes ohne Vehikel mit $Q_0=0,98$ als sehr hoch angesehen werden kann [49]. Q_0 ist eine Wirkstoffeigenschaft und entspricht dem bioverfügbaren Wirkstoff-Anteil, der extrarenal ausgeschieden wird. Im Umkehrschluss entspricht $(1 - Q_0)$ dem renal eliminierte Wirkstoffanteil, d.h. bei $Q_0=0,98$ werden 98% extrarenal und 2% unverändert renal ausgeschieden [49, 50].

Neben dem Risiko der Überdosierung besteht bei Niereninsuffizienz auch die Gefahr einer unzureichenden Wirkung des eingesetzten Arzneistoffs. Dies gilt in besonderem Maße für Wirkstoffe, bei denen die Nieren den Wirkort darstellen, z.B. luminal wirksame Diuretika [51] oder Antibiotika bei Harnwegsinfekten. Ein Beispiel für letztere ist Nitrofurantoin, welches bei Harnwegsinfektionen derzeit aufgrund der günstigen Resistenzlage eine Renaissance erlebt. Seit einigen Jahren ist es Mittel der Wahl zur Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Frauen [52, 53]. Zur antibiotischen Therapie sollten die eingesetzten Wirkstoffe in ausreichender Menge ins renale Tubululumen gelangen, um dort eine Konzentration zu erreichen, die über der minimalen Hemmkonzentration der verursachenden Erreger liegt. Nitrofurantoin wird über aktive Transportmechanismen in die Tubuli sezerniert [54]. Mit Nachlassen der Nierenfunktion geht auch die Fähigkeit der Niere verloren, aktive Transportmechanismen aufrecht zu erhalten. Die Folge ist damit eine Kumulation des Wirkstoffes mit erhöhten Nebenwirkungen einerseits und eine geringere Wiederfindung im Urin, mit der Gefahr des Therapieversagens, andererseits [55-57]. Nitrofurantoin ist daher nach Herstellerangaben bei jeglichem Grad an Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert [54].

Weiterhin gibt es zunehmende Hinweise darauf, dass bei stark eingeschränkter Nierenfunktion im Stadium der Urämie entstehende Stoffwechselprodukte verschiedene extra-renale Metabolisierungs- und Eliminationswege beeinflussen können, z.B. durch Wirkung auf hepatische CYP-Enzyme [58-62], die für die Metabolisierung zahlreicher Arzneistoffe verantwortlich sind. Für das Makrolid-Antibiotikum Erythromycin konnte in einer Studie an insgesamt 24 Personen (12 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Endstadium sowie 12 gesunden

Probanden) gezeigt werden, dass die hepatische Clearance, in diesem Fall insbesondere die CYP3A4-abhängige Metabolisierung, bei chronischer Niereninsuffizienz im Endstadium verringert ist [63]. Diskutiert wird dabei die Rolle zweier nicht-dialysierbarer Stoffwechselprodukte, die im Stadium der Urämie bei niereninsuffizienten Patienten entstehen: 3-Carboxy-4-Methyl-5-Propyl-2-Furanpropansäure (CMPF) und Indoxylsulfat (Indox). Im Gegensatz dazu zeigte eine weitere Studie signifikante Unterschiede in der hepatischen Metabolisierung des Antiarrhythmikums Lidocain zwischen Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ohne Dialyse (definiert als $KrCl < 30\text{ml/min}$) und solchen unter Hämodialyse [64]. Dies deutet darauf hin, dass auch andere, möglicherweise dialysierbare Toxine, Einfluss auf die nicht-renale Clearance von Arzneistoffen haben können. Bislang ist das Verständnis zu gering, um daraus konkrete Konsequenzen (z.B. Dosisanpassungen) für die klinische Praxis ziehen zu können. Allerdings zeigen die vorliegenden Studien, dass auch Arzneistoffe, die vorwiegend extra-renal metabolisiert und eliminiert werden, bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht eingesetzt werden müssen.

Als Folge einer Proteinurie liegt bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz oftmals eine Hypoproteinämie bzw. Hypoalbuminämie vor. Albumin ist das wichtigste Transporteiweiß für Arzneistoffe. Fehlende Bindungskapazitäten können bei Arzneistoffen mit hoher Plasmaproteinbindung problematisch sein [65]. Nur der ungebundene, frei verfügbare Wirkstoffanteil ist pharmakologisch aktiv und steht für eine Verteilung aus dem Blut in andere Gewebe sowie für weitere, pharmakokinetische Prozesse wie Metabolisierung und Elimination zur Verfügung.

Bei einem Arzneistoff mit hoher Plasmaproteinbindung (PPB) erhöht sich bei Hypoproteinämie der Anteil des frei verfügbaren Arzneistoffs. Dies kann kurzfristig erhöhte Wirkspiegel zur Folge haben, die in vermehrten Nebenwirkungen resultieren können. Da auch Vorgänge wie Metabolisierung und Elimination beschleunigt sind, wird der Wirkstoff schneller abgebaut und die Wirkdauer kann verkürzt sein. Der beim Patienten resultierende klinische Effekt kann unvorhersehbar werden [66-68]. Beispiele für Arzneistoffe mit hoher Plasmaproteinbindung sind die direkten oralen Antikoagulantien Rivaroxaban und Apixaban (90% bzw. 87%), das Antikonvulsivum Carbamazepin (70-80%) oder die Antiinfektiva Anidulafungin (> 99%) und Ceftriaxon (85-95%). Für das klinische Management können regelmäßige Kontrollen der Blutspiegel, sofern möglich, in Erwägung gezogen werden. Oftmals ist jedoch der

Wechsel auf einen Wirkstoff, der eine geringere Plasmaproteinbindung aufweist, das Vorgehen der Wahl.

1.4. Besonderheiten niereninsuffizienter Patienten im Krankenhaus

Eine Studie an zwei spanischen Krankenhäusern zeigt die Relevanz des Faktors Nierenfunktion auf das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelereignissen: 41% der Patienten, die eine unerwünschte Arzneimittelwirkung während ihres stationären Aufenthaltes erlitten, hatten eine $KrCl < 60 \text{ ml/min}$, berechnet nach Cockcroft-Gault [14]. Im klinischen Alltag kann häufig beobachtet werden, dass die Nierenfunktion während dem Krankenhausaufenthalt variiert. Dies kann auch bereits innerhalb kurzer Zeitabstände, wie weniger Stunden bis Tage, der Fall sein. Bei 35% der Patienten, die ein unerwünschtes Arzneimittelereignis während ihres Krankenhausaufenthaltes erlitten, verschlechterte sich die Nierenfunktion während des Aufenthaltes um 20% gegenüber dem Wert zum Aufnahmezeitpunkt [14]. In einer anderen Arbeit konnte eine Verschlechterung der Nierenfunktion von mindestens 10 ml/min Kreatinin-Clearance zwischen dem Zeitpunkt der Aufnahme und der Entlassung aus dem Krankenhaus gezeigt werden [41]. Während des stationären Aufenthaltes können somit klinisch relevante Schwankungen der exkretorischen Nierenfunktion auftreten, die im Rahmen der Pharmakotherapie beachtet werden müssen.

1.5. Arzneimitteltherapie bei Patienten mit eingeschränkter exkretorischer Nierenfunktion

Mit der Möglichkeit, die eGFR bzw. die $KrCl$ berechnen zu können, kann der Schweregrad einer eingeschränkten Nierenfunktion objektiv erfasst werden. Empfehlungen zur Anwendung von Arzneistoffen bei Nierenfunktionsstörungen basieren in der Regel auf der eGFR bzw. $KrCl$ und fokussieren sich auf die Kumulation von Wirkstoffen und ggf. Stoffwechselprodukten. Dadurch beschränken sich die Empfehlungen zur Arzneimittelanwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vornehmlich auf Störungen der renalen Exkretionsfähigkeit, die durch die eGFR bzw. die $KrCl$ erfasst werden.

Etwa 14-15% aller im Krankenhaus verordneten Arzneimittel werden zu mindestens 70% unverändert renal eliminiert [39, 41, 42], 22% der im Krankenhaus verordneten

Arzneimittel werden zu mindestens 50% unverändert renal ausgeschieden [21]. Eine Dosisanpassung ist insbesondere dann notwendig, wenn der Anteil des renal ausgeschiedenen Arzneistoffs bei normaler Nierenfunktion bei 50% oder mehr liegt und die $KrCl$ des Patienten $< 50\text{ml/min}$ beträgt [49].

Im Durchschnitt nehmen Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion 7 Arzneimittel gleichzeitig ein [69], d.h. dass somit rein rechnerisch jeder Patient mindestens ein vorwiegend renal eliminiertes Arzneimittel einnimmt. Dies konnte in einer Studie am Baseler Universitätsspital bestätigt werden: jeder Patient mit einer berechneten $KrCl$ von $< 60\text{ml/min}$ erhielt ein primär renal eliminiertes Arzneimittel, definiert als $Q_o < 0,3$ (d.h. mindestens 70% des Wirkstoffes werden unverändert renal ausgeschieden) [39]. Bei Intensivpatienten konnte am Universitätsklinikum Heidelberg ermittelt werden, dass jeder Patient mit Niereninsuffizienz sogar durchschnittlich zwei Arzneimittel erhielt, die primär renal eliminiert werden [42].

Um die für die Prognose des Patienten wichtige Restnierenfunktion zu erhalten [1], sollten im Rahmen der Arzneimitteltherapie potentiell nephrotoxische Wirkstoffe vermieden oder nur in Ausnahmefällen für die kürzest mögliche Anwendungsdauer verordnet werden. Die KDIGO-Initiative empfiehlt bei Patienten mit einer akuten Erkrankung und einer $eGFR < 60\text{ml/min pro } 1,73\text{m}^2$ eine temporäre Anwendungspause für nephrotoxische oder vorwiegend renal eliminierte Wirkstoffe. Zu diesen gehören beispielsweise:

- Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)
- Arzneimittel mit Wirkung auf die RAAS-Kaskade, z.B. AT_1 -Antagonisten, ACE-Hemmer, Renin-Antagonisten, Aldosteron-Antagonisten
- Diuretika
- Lithium
- Calcineurin-Inhibitoren
- Antiinfektiva, z.B. Aminoglykoside, Makrolide, Amphotericin B, Fluconazol u.a.

1.6. Strategien zur Risikovermeidung

Eine Möglichkeit zur Sicherstellung adäquater Arzneimitteldosierungen ist die Nutzung einer elektronischen Verordnungsunterstützung, die während der Verschreibung automatisch die $eGFR$ bzw. $KrCl$ des Patienten überprüft und ggf.

Warnhinweise an den Arzt gibt. Der Aktionsplan AMTS des Bundesministeriums für Gesundheit für die Jahre 2010-2012 erkennt das Potential elektronischer Verschreibungssysteme in Kombination mit einer Verordnungsunterstützung zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit [70]. Bislang gibt es jedoch nur wenige Krankenhäuser in Deutschland, die eine entsprechende Softwareunterstützung zum Zeitpunkt der Verordnung bereitstellen [71].

Eine weitere Möglichkeit zur Stärkung der Arzneimitteltherapiesicherheit kann die interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Heilberufe und Fachrichtungen inklusive klinischer Pharmazeuten sein. Eine wichtige Aufgabe des Apothekers ist das Sicherstellen einer effizienten und sicheren Arzneimitteltherapie im Sinne des Patienten [72]. Der Bundesverband der Deutschen Krankenhausapotheker ADKA e.V. hat das aktuelle Zielepapier unter das Motto „Krankenhausapotheker schaffen den bestmöglichen Nutzen der Arzneimitteltherapie für die Patienten“ gestellt [73]. Jedoch ist bislang nicht ausreichend geklärt, auf welche Weise klinische Pharmazeuten sich einbringen können. Aufgrund der geringen Zahl von 0,3 Krankenhausapothekern pro 100 Betten in Deutschland, welche zugleich die niedrigste Dichte an Krankenhausapothekern in ganz Europa darstellt [74], kann eine persönliche Betreuung einzelner Stationen aktuell nicht flächendeckend etabliert werden. Zur effizienteren Nutzung und Gestaltung klinisch-pharmazeutischer Tätigkeiten ist es notwendig, Risikopatienten und -wirkstoffe zu identifizieren, um auch mit den vorhandenen Ressourcen einen relevanten Effekt im Sinne des Patienten zu erzielen.

1.7. Ziele der Arbeit

Die Ziele der vorliegenden Arbeit sind:

- Ermittlung von Prävalenz und Ausmaß einer eingeschränkten exkretorischen Nierenfunktion unter stationären Patienten verschiedener Fachabteilungen an einem deutschen, nicht-universitären Krankenhaus der Maximalversorgung.
- Analyse von Art und Anzahl der verordneten Medikation inkl. der eingesetzten Dosierungen.
- Identifizierung von potentielltem Beratungsbedarf. Es sollen Maßnahmen herausgearbeitet werden, um die Arzneimitteltherapiesicherheit in der untersuchten Patientengruppe zu erhöhen.

2. Methoden

2.1. Studiendesign und Rahmenbedingungen

Es wurde eine prospektive, nicht-interventionelle Kohortenstudie durchgeführt. Diese Studie wurde auf insgesamt vier Stationen in zwei Akutkliniken der Städtischen Klinikum München GmbH (StKM) umgesetzt. Als Klinikstandorte wurden aus organisatorischen Gründen das Klinikum Schwabing und das Klinikum Harlaching ausgewählt. Um unterschiedliche Patientencharakteristika abbilden zu können, wurden aus jeder Klinik jeweils eine unfallchirurgische und eine internistisch-kardiologische Station eingeschlossen. Da Antikoagulantien, insbesondere direkte orale Antikoagulantien (DOAK), von besonderem Interesse hinsichtlich der Dosisanpassung sind [75-79] und diese zum Studienzeitpunkt gerade die Zulassung für die Indikation „nicht valvuläres Vorhofflimmern“ erhalten hatten, wurden kardiologische Stationen ausgewählt.

Gemäß den unter 1.7 definierten Zielen der Arbeit wurden keine pharmazeutischen Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie ausgesprochen, eine Beratung zur Arzneimitteltherapie fand nicht statt. Die durchführende Apothekerin intervenierte nur, wenn dies aus ethischen Gründen als notwendig erachtet wurde.

Die Datenerhebung begann nach Erhalt des positiven Ethikvotums im Juni 2013 und dauerte bis einschließlich November 2013, bis eine ausreichende Anzahl an Patienten gemäß der Fallzahlschätzung erreicht wurde.

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU München erteilte im Mai 2013 ein positives Votum (Projekt-Nummer 096-13).

2.2. Studienteilnehmer

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die ab Beginn der Datenerhebung im Juni 2013 auf eine der vier teilnehmenden Stationen stationär aufgenommen wurden. Die Einschlusskriterien wurden wie folgt definiert:

- Mindestens einmal während des stationären Aufenthaltes auf der Studienstation Berechnung einer glomerulären Filtrationsrate eGFR oder KrCl

< 60 ml/min. Dialysepatienten erfüllten dieses Einschlusskriterium unabhängig von der noch verbliebenen Restnierenfunktion.

- Stationärer Aufenthalt von mindestens einem Tag
- Mindestalter von 18 Jahren
- Einwilligungsfähigkeit
- Schriftliches Einverständnis zur Datenerhebung (Informed Consent)

Auf den eingeschlossenen Stationen wurde im jeweils zweitägigen Rhythmus durch die durchführende Apothekerin überprüft, ob neue Patienten aufgenommen wurden, und ob diese die Einschlusskriterien erfüllten.

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden durch die durchführende Apothekerin mündlich und schriftlich über Ziel, Zweck und Methodik der Studie und der Datenerhebung aufgeklärt. Sofern die Patienten ihr Einverständnis zur Erhebung ihrer Daten schriftlich anzeigten, waren sie während der gesamten Dauer ihres Aufenthaltes auf den Studienstationen Teilnehmer der Studie, sofern das Einverständnis nicht widerrufen wurde. Mit Entlassung aus dem Krankenhaus oder Verlegung auf eine andere Station endete die Studienteilnahme automatisch. Bei einer erneuten Wiederaufnahme innerhalb des Studienzeitraumes war eine erneute Teilnahme an der Studie nicht möglich.

Ausschlusskriterien ergaben sich ausschließlich durch nicht-zutreffende Einschlusskriterien.

2.3. Variablenbeschreibung und Datenquellen/ Datenerhebung

Die Datenerhebung wurde prospektiv immer von der gleichen Person ausgeführt, der durchführenden Apothekerin. Diese wurde durch eine vierwöchigen Hospitation auf einer nephrologischen Station des Klinikums Schwabing sowie im Anschluss daran im Rahmen einer vierwöchigen Weiterbildung (Zertifikatskurs „Clinical Pharmacy“ der Deutschen Gesellschaft für klinische Pharmazie e.V. zusammen mit der pharmazeutischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen) speziell auf die klinisch-pharmazeutische Tätigkeit auf Station vorbereitet.

Jede Station wurde im mindestens 2-tägigen Rhythmus besucht um festzustellen, ob neue Patienten aufgenommen wurden und ob diese die Einschlusskriterien erfüllten. Außerdem wurden bei diesen Visiten relevante Änderungen und Verläufe

(Laborparameter, Arzneimitteltherapie) bei bereits eingeschlossenen Patienten dokumentiert. Durch diese engmaschige Datenerhebung sollte eine lückenlose Dokumentation sichergestellt werden, da alle patientenrelevanten Unterlagen griffbereit auf den Stationen vorhanden waren. Unklarheiten oder Fragen zum Patienten konnten direkt, in der Regel nach Rücksprache mit den Pflegekräften, im Einzelfall auch nach Rücksprache mit den behandelnden Ärztinnen und Ärzten, geklärt werden.

2.3.1. Liegedauer

Für jeden Patienten wurde jeder Tag auf der eingeschlossenen Station dokumentiert. Dadurch konnten Rückschlüsse auf die Liegedauer auf den einzelnen Stationen gezogen werden. Dies betrifft jedoch nicht die gesamte Liegedauer im Krankenhaus, da diese bei Verlegung des Patienten nicht weiter dokumentiert wurde.

2.3.2. Patientencharakteristika

Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Körpergröße, Haupt- und Nebendiagnosen nach ICD-10 und Nierenfunktion der Patienten wurden dem Klinikinformationssystem SAP/ISH-Med sowie in Ergänzung hierzu der Patientenakte und der Patientenkurve (Kardex) entnommen.

Alter wurde definiert als Alter zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in Jahren.

War keine Angabe zu Körpergewicht und Körpergröße in Befund oder Kurve zu finden, wurden zusätzlich weitere Untersuchungsberichte (z.B. Protokoll der Herzkatheteruntersuchung, Narkoseprotokoll bei Operationen) hinzugezogen. Bei Patienten mit (dekompensierter) Herzinsuffizienz, die ein stark schwankendes Körpergewicht aufwiesen, wurde das niedrigste Körpergewicht (i.d.R. das Gewicht bei Entlassung) dokumentiert unter der Annahme, dass dies dem „wasserfreien“ Körpergewicht entspricht. Sofern Körpergewicht und Körpergröße für einen Patienten vorhanden waren, wurde der Body Mass Index (BMI) nach der Formel $BMI [kg/m^2] = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]} * \text{Körpergröße [m]})$ berechnet.

Im Anschluss erfolgte eine Einteilung der Patienten gemäß der BMI-Klassifikation der WHO in insgesamt sechs BMI-Gruppen. Da nur wenige Patienten einen BMI < 18,5 aufwiesen, wurde die Kategorie „Untergewicht“ nicht weiter unterteilt.

- BMI < 18,5: Untergewicht
- BMI 18,5-24,99: Normalgewicht
- BMI 25-29,99: Übergewicht
- BMI 30-34,99: Adipositas Grad I
- BMI 35-39,99: Adipositas Grad II
- BMI > 40: Adipositas Grad III

2.3.3. Eingeschränkte exkretorische Nierenfunktion

Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurden die Laborparameter Serum-Kreatinin in mg/dL; berechnete eGFR in ml/min pro 1,73m²; Serum-Cystatin C in mg/L (sofern bestimmt) sowie daraus errechnete eGFR in ml/min; Albumin in g/dL und Harnstoff in mg/dL, sofern eines davon bestimmt wurde, erhoben.

Zum Zweck der Studie wurde eine KrCl bzw. eGFR von < 60 ml/min (pro 1,73m²) oder Dialyse als Einschlusskriterien gewählt. Die glomeruläre Filtrationsrate wurde Kreatinin-basiert nach der CKD-EPI-Formel dokumentiert, da dies die Berechnung der klinischen Chemie in der StKM darstellt. Sofern vorliegend, wurde außerdem die eGFR, berechnet anhand des Cystatin C, berücksichtigt. Zudem sollte zur Prüfung der Einschlusskriterien zusätzlich eine Berechnung der KrCl nach der Cockcroft-Gault Formel erfolgen, in welche das Körpergewicht mit einfließt. Dadurch sollte sichergestellt werden, dass auch Patienten, bei denen durch die CKD-EPI Formel falsch hohe eGFR-Werte ermittelt werden, eingeschlossen werden konnten. Zudem beruhen zahlreiche Empfehlungen zur Anwendung von Arzneimitteln bei eingeschränkter exkretorischer Nierenfunktion auf der Cockcroft-Gault Formel.

Die Nierenfunktion eingeschlossener Patienten wurde basierend auf der eGFR nach CKD-EPI gemäß der Einteilung der KDIGO-Initiative [1] für chronische Niereninsuffizienz in 5 Stadien eingeteilt:

- Stadium 1: „Normal to High“, eGFR > 90 ml/min pro 1,73m²
- Stadium 2: „Mildly Decreased“, eGFR 60-89 ml/min pro 1,73m²
- Stadium 3a: „Mildly to Moderately Decreased“, eGFR 45-59 ml/min pro 1,73m²
- Stadium 3b: „Moderately to Severely Decreased“, eGFR 30-44 ml/min pro 1,73m²
- Stadium 4: „Severely Decreased“, eGFR 15-29 ml/min pro 1,73m²

- Stadium 5: „Kidney Failure“, eGFR < 15 ml/min pro 1,73m²

Dialysepflicht wurde in zwei Kategorien unterteilt:

- Dauerhaft dialysepflichtig
- Temporär dialysepflichtig

Die Unterscheidung zwischen „dauerhaft“ und „temporär“ dialysepflichtig bezog sich dabei auf den im Rahmen der Studie dokumentierten Krankenhausaufenthalt. Ergab sich dabei während dem Aufenthalt auf einer der Studienstationen eine Änderung bzgl. der Dialysepflicht, wurde der Patient als „temporär dialysepflichtig“ dokumentiert.

2.4. Bewertung der Arzneimitteltherapie allgemein

Die Dokumentation der verordneten Arzneimittel erfolgte generisch nach Wirkstoff. Bei Kombinationspräparaten wurden die Einzelwirkstoffe dokumentiert. Ausnahme hiervon waren Mittel besonderer Therapierichtungen (z.B. homöopathische Präparate), Nahrungsergänzungsmittel und Multivitaminpräparate, sofern sie zur Anwendung kamen. Bei diesen wurde die Produktbezeichnung dokumentiert. Grund hierfür war eine Vereinfachung der Dokumentation, da diese Präparate häufig aus einer Vielzahl verschiedener Inhaltsstoffe zusammengesetzt sind (z.B. Dreisavit® N Filmtabletten – in StKM gelistetes Multivitaminpräparat (wasserlösliche Vitamine), bestehend aus 8 Einzelbestandteilen, zur Vorbeugung eines kombinierten Mangels an B-Vitaminen und Vitamin C). Wirkstoffe aus der ATC-Gruppe A12 – Mineralstoffe, konkret Calcium, Magnesium und Kalium, wurden unabhängig vom jeweils verordneten Salz zu einem Wirkstoff zusammengefasst (z.B. Magnesiumaspartat und Magnesiumcitrat, in beiden Fällen Dokumentation als Magnesium).

Gemäß den unter 1.7 definierten Zielen der Arbeit fokussierte sich die Bewertung der Arzneimitteltherapie auf Art und Anzahl der verordneten Wirkstoffe sowie die eingesetzten Dosierungen. Die verordnete Dosierung wurde als Summe der Einzeldosen als Tagesdosis in mg erhoben. Ausnahmen hiervon (z.B. Insuline) waren möglich. Im Einzelfall erfolgte zusätzlich die Dokumentation der Darreichungsform, sofern dies aus der Wirkstoffverordnung nicht eindeutig hervorging (z.B. Gentamicin: Verordnung zur Anwendung am Auge oder als

systemische Infusion möglich). Dies geschah nur in denjenigen Fällen, in denen dies für die Auswertung relevant war, z.B. weil beide Arzneiformen parallel angewendet wurden oder für die Auswertung der Dosierungen die Angabe der Darreichungsform notwendig war.

Alle von den eingeschlossenen Patienten eingenommenen Arzneimittel wurden nach ihrem anatomisch-therapeutisch-chemischen-Code (ATC-Code) klassifiziert und dann danach bewertet, ob bei Anwendung dieses Wirkstoffes grundsätzlich eine Anpassung der Dosierung an die Nierenfunktion notwendig ist. Es waren zwei Kategorien möglich: „Eine Dosisanpassung ist grundsätzlich notwendig“ oder „eine Dosisanpassung ist grundsätzlich nicht notwendig“. Ausschlaggebend hierfür war die Fachinformation des Herstellers. In einigen Fällen mussten jedoch auch andere Informationsquellen hinzugezogen werden (siehe unten).

Im Anschluss an die Arzneimittelklassifizierung wurde für alle Wirkstoffe aus bestimmten ATC-Gruppen die Dosis, die der Patient während des stationären Aufenthaltes erhielt, bewertet. Die ATC-Gruppen, die auf Wirkstoffebene ausgewertet wurden, waren:

- B01 – Antithrombotische Mittel
- N02 – Analgetika, zusammengefasst mit M01 – Antiphlogistika, Antirheumatika
- J01 – Antibiotika, systemisch
- C03 – Diuretika

Die Auswahl der ATC-Gruppen erfolgte einerseits nach Verordnungshäufigkeit sowie andererseits nach der klinischen Relevanz ihrer Anwendung bei Niereninsuffizienz gemäß den Empfehlungen der KDIGO Initiative [1]. Es wurde evaluiert, ob die Dosierung an die Nierenfunktion adaptiert wurde und ob die maximale Tagesdosis sowie die minimal wirksame Tagesdosis über- bzw. unterschritten wurden. Ausschlaggebend hierfür war einerseits ebenfalls die Fachinformation des Herstellers.

Zum Zweck der Auswertung der Arzneistoffdosierungen wurde in der vorliegenden Studie Bezug zur dokumentierten eGFR (CKD-EPI) genommen, da diese für jeden Patienten vorlag (siehe 2.3.3). In den Fällen, in denen Angaben zur Dosisanpassung bei eingeschränkter exkretorischer Nierenfunktion basierend auf der KrCl nach

Cockcroft-Gault in den Fachinformationen der Hersteller angegeben waren, war geplant, eine Gegenüberstellung der Dosierungen, die sich anhand der KrCl (Cockcroft-Gault) bzw. der eGFR (CKD-EPI) ergeben, durchzuführen, da die KrCl auf Station nicht standardmäßig berechnet und berücksichtigt wurde.

Falls die Angaben zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion oder Dialyse aus der Fachinformation nicht ersichtlich waren, wurden Fachbücher [80, 81] und die einschlägigen Datenbanken Dosing [49], Medline [82], UpToDate [83] und DRUGDEX [84] zur Bewertung von Arzneimittelauswahl und -dosierung hinzugezogen.

2.4.1. Klassifizierung von Arzneistoffdosierungen

Arzneistoffdosierungen wurden nach Einschätzung der Apothekerin in Abhängigkeit von den Wirkstoffeigenschaften in drei Kategorien eingeteilt, nämlich unterdosiert, korrekt dosiert, überdosiert.

- „Unterdosierung“

Eine Unterdosierung konnte abhängig und unabhängig von der exkretorischen Nierenfunktion auftreten. Als Unterdosierung wurde eine Dosierung festgelegt, unterhalb derer das Risiko für ein Therapieversagen erhöht ist. Da einige Arzneimittel, z.B. Diuretika, nach klinischem Effekt dosiert werden und es somit pharmazeutisch nicht sinnvoll ist, eine Untergrenze zu definieren, wurde diese Kategorie nur bei denjenigen Arzneimitteln angewendet, bei denen es pharmazeutisch sinnvoll war und standardisiert umgesetzt werden konnte. Dies war der Fall bei den beiden ATC-Gruppen B01 - Antithrombotische Mittel und J01 - Antibiotika, systemisch.

Da jeweils nur die Tagesdosis und nicht die Einzeldosis bewertet wurde, wurden alle aufgetretenen Fälle von Unterdosierungen bei Wirkstoffen, die mehrfach pro Tag appliziert werden müssen, manuell dahingehend geprüft, ob es sich um eine tatsächliche Unterdosierung handelte oder ob diese fälschlicherweise aufgrund des Therapiebeginns (z.B. abendliches Neu-Ansetzen eines Antibiotikums) als Unterdosierung gewertet wurde.

- „Dosierung korrekt“

Die geprüfte Dosierung war sowohl in Hinblick auf die exkretorische Nierenfunktion als auch unabhängig davon (z.B. maximal zulässige Tageshöchstdosis unabhängig von der exkretorischen Nierenfunktion) plausibel. Bei einigen Wirkstoffen, z.B. einigen Antibiotika, wurde statt einer einzelnen Dosis ein Dosisbereich definiert, innerhalb dessen die Dosierung als „korrekt“ gewertet wurde, da bei diesen Wirkstoffen die Auswahl der individuell richtigen Dosierung von der Indikation abhängen kann.

- „Überdosierung“

Eine Überdosierung konnte sowohl in Hinblick auf die exkretorische Nierenfunktion als auch unabhängig davon auftreten (z.B. Überschreiten der maximal zulässigen Tageshöchstdosis). Bei einigen Wirkstoffgruppen, wie z.B. den Schleifendiuretika, ist die Angabe einer maximalen Tageshöchstdosis, sowohl bezogen auf die exkretorische Nierenfunktion als auch unabhängig davon, nicht sinnvoll. Daher wurde bei den Schleifendiuretika auf die Auswertung von Überdosierungen verzichtet.

Da aufgrund der verlängerten Halbwertszeit von renal eliminierten Wirkstoffen bei eingeschränkter exkretorischer Nierenfunktion die Gabe einer Loading-Dose zur Einleitung einer Antibiotika-Therapie der Standard ist, wurden alle Fälle von Überdosierungen bei systemischen Antibiotika dahingehend überprüft, ob es sich um eine tatsächliche Überdosierung handelte oder ob eine Loading-Dose zu Therapiebeginn verabreicht wurde.

Sofern renale Kontraindikationen für einen Wirkstoff durch die Fachinformation des Herstellers definiert waren, wurde als weitere Kategorie „Anwendung trotz Kontraindikation“ gebildet. Es wurde ausgewertet, inwieweit eine Anwendung trotz renaler Kontraindikation stattfand. Alle Festlegungen zu den ausgewerteten Wirkstoffen sind im Anhang unter 7.2 verfügbar.

Je nach Wirkstoff und dessen Eigenschaften konnten alle vier Kategorien oder nur ein Teil davon zur Anwendung kommen.

2.4.2. B01 – Antithrombotische Mittel

Bei allen Wirkstoffen aus der Gruppe der Antithrombotika wurde das Auftreten von Unterdosierungen ausgewertet. Lediglich bei dem Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon wurde auf eine Auswertung von Unterdosierungen verzichtet, da

sich die Dosis nach dem individuellen Ansprechen, gemessen anhand der international normalized ratio (INR), richtet.

Das niedermolekulare Heparin Enoxaparin (Clexane®) wurde aufgrund der hohen Verordnungszahlen und der Komplexität der Dosisfindung gesondert betrachtet. Enoxaparin wird grundsätzlich in Abhängigkeit von der Indikation dosiert. Dabei kann zwischen der therapeutischen (z.B. Therapie tiefer Venenthrombosen, Lungenembolie, instabile Angina Pectoris, NSTEMI) und der prophylaktischen Gabe (z.B. Prophylaxe tiefer Venenthrombosen bei chirurgischen oder internistischen Patienten) unterschieden werden. Bei der therapeutischen Gabe erfolgt die Dosierung nach Körpergewicht und ggf. Alter, bei der prophylaktischen Gabe muss die Dosierung in Abhängigkeit vom individuellen Thromboserisiko gewählt werden. Die verordneten Dosierungen wurden in 6 Gruppen eingeteilt:

1. Indikation Therapie: Dosierung korrekt
2. Indikation Therapie: Überdosierung
3. Indikation Therapie: Unterdosierung
4. Indikation Prophylaxe: Dosierung korrekt
5. Indikation Prophylaxe: Überdosierung
6. Indikation Prophylaxe: Unterdosierung

Da die Bewertung des individuellen Thromboserisikos in der prophylaktischen Indikation nicht Bestandteil der Patientendokumentation war, fand keine detaillierte Bewertung oder Unterteilung der prophylaktischen Dosierungen statt. Die Dosierungen wurden in dieser Indikation vorrangig nach der exkretorischen Nierenfunktion geprüft.

Aufgrund der Komplexität der Auswertung des Wirkstoffs Enoxaparin wurde die automatisch ermittelte Gruppenzuordnung manuell überprüft, um Fehler ausschließen zu können. Zudem sollte verhindert werden, dass eine abendliche Erstgabe bei einem zweimal täglichen Dosierregime als Unterdosierung gewertet wurde. Weiterhin wurde bei denjenigen Dosierungen, welche in die Kategorie „5. Indikation Prophylaxe: Überdosierung“ fielen, manuell überprüft, ob es sich um eine tatsächliche Überdosierung handelte oder ob ein sog. „Bridging“, d.h. eine parenterale Überbrückungstherapie einer oralen Antikoagulationstherapie, durchgeführt wurde.

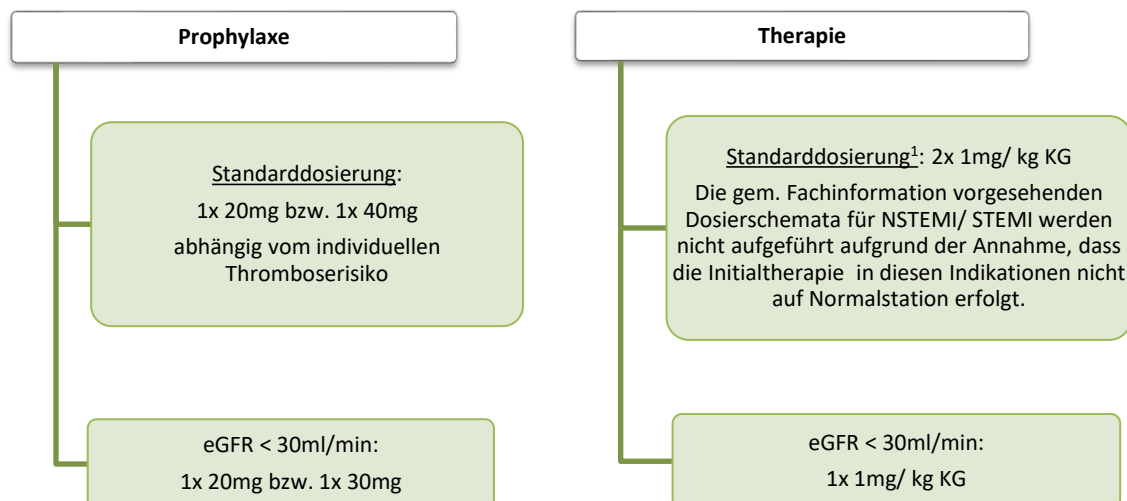


Abbildung 1 Auswertung Enoxaparin

¹ Die in der aktuellen Fachinformation (Stand 2018) genannte Standarddosierung von 1,5mg/kg KG bei Patienten ohne Komplikationen und mit einem geringen Risiko für eine erneute venöse Thromboembolie fand nicht Eingang in die Auswertung, da diese erst seit April 2017 aufgrund einer EU-weiten Harmonisierung der Produktinformation Bestandteil der deutschen Fachinformation ist [85, 86].

Weitere Festlegungen zur Auswertung der ATC-Gruppe B01 – Antithrombotische Mittel:

- Acetylsalicylsäure (ASS) – Eine Unterdosierung bei ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung wurde definiert als Tagesdosis $\leq 50\text{mg}$.
- Unfraktioniertes Heparin – Bei unfraktioniertem Heparin wurde eine Tagesdosis $< 10.000 \text{ I.E.}$ unabhängig von der Nierenfunktion als Unterdosierung gewertet.
- Phenprocoumon – Phenprocoumon ist nach Angaben des Herstellers bei Vorliegen einer manifesten Niereninsuffizienz formal kontraindiziert [87]. Im Rahmen der Auswertung wurde eine $\text{eGFR} < 30\text{ml/min pro } 1,73\text{m}^2$ als Grenzwert für das Vorliegen einer schweren Niereninsuffizienz gewählt um festzustellen, wie häufig Phenprocoumon bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz verordnet wurde.

2.4.3. N01 – Analgetika und M01 – Antiphlogistika, Antirheumatika

Aufgrund der Verordnungshäufigkeit, der sich überschneidenden, teilweise gemeinsamen klinischen Anwendung sowie der ähnlichen Pharmakologie wurden die

beiden ATC-Gruppen N01 – Analgetika und M01 – Antiphlogistika und Antirheumatika zusammengefasst.

Vertreter der Opioid-Analgetika wurden aufgrund der individuellen Dosistitration nicht ausgewertet, es sei denn, es lagen explizite renale Warnhinweise für die Anwendung vor. Dies war bei den Wirkstoffen Tramadol und Tapentadol der Fall. Eine $eGFR < 30\text{ml/min pro } 1,73\text{m}^2$ wurde in diesen Fällen als Kontraindikation gewertet.

Bei Acetylsalicylsäure (ASS) in analgetischer Dosierung wurde die Anwendung bei einer $eGFR < 30\text{ml/min pro } 1,73\text{m}^2$ als Kontraindikation gewertet. Für Paracetamol wurde dieser Grenzwert nicht explizit als Gegenanzeige festgelegt, jedoch wurde ausgewertet, wie häufig eine Anwendung bei diesen Patienten erfolgte. Für die Anwendung der zur Gruppe der sog. Nicht-Steroidalen Antirheumatika (NSAR) gehörenden Wirkstoffe gelten renale Kontraindikationen des Herstellers für Meloxicam, Ibuprofen und Etoricoxib [88-90]. Eine $eGFR < 30\text{ml/min pro } 1,73\text{m}^2$ wurde in diesen Fällen als Kontraindikation gewertet. Bei allen anderen Vertretern der NSAR existieren vonseiten der Hersteller keine expliziten Grenzwerte, ab denen eine Anwendung nicht mehr möglich ist. Da diese Wirkstoffe jedoch allgemein als nephrotoxisch angesehen werden und die Anwendung bei Niereninsuffizienz vermieden werden sollte [1] wurde ausgewertet, wie häufig eine Anwendung dieser Wirkstoffgruppen erfolgte:

- bei einer $eGFR 60\text{-}30\text{ml/min pro } 1,73\text{m}^2$ und
- bei einer $eGFR < 30\text{ml/min pro } 1,73\text{m}^2$

2.4.4. J01 – Antibiotika, systemisch

Die beiden Wirkstoffe Metronidazol und Rifampicin können pharmakologisch zur Gruppe der Antibiotika gerechnet werden, werden jedoch nicht der ATC Klassifikation „J01 – Antibiotika, systemisch“ zugeordnet. Metronidazol wird zur ATC-Gruppe „P01 – Mittel gegen Protozoenerkrankungen“, Rifampicin zur Gruppe „J04 – Mittel gegen Mykobakterien“ gezählt. Beide Wirkstoffe wurden für die Auswertung der Gruppe der systemischen Antibiotika zugeschlagen.

Wirkstoffe, die keine Berücksichtigung der exkretorischen Nierenfunktion erfordern, wurden dahingehend ausgewertet, ob die maximal zulässige Tageshöchstdosis überschritten wurde.

Bei allen systemischen Antibiotika wurden Mindest-Dosierungen festgelegt (abhängig und unabhängig von der exkretorischen Nierenfunktion) um Unterdosierungen auswerten zu können. Bei Dosierungsbereichen oder bei in der Literatur voneinander abweichenden Angaben wurde die obere Grenze eines Dosierungsbereichs gewählt.

Gentamicin und Vancomycin wurden von der Auswertung generell ausgeschlossen, da diese Wirkstoffe unabhängig von den Dosierungsempfehlungen der Hersteller individuell nach Blutspiegel appliziert werden müssen. Eine Bewertung der eingesetzten Dosierungen, sowohl in Hinblick auf Unter- als auch Überdosierungen, war daher nicht möglich, da eine Dokumentation der gemessenen Blutspiegel nicht Bestandteil der Studie war.

Alle aufgetretenen Überdosierungen wurden manuell dahingehend überprüft, ob es sich um eine Loading-Dose zu Therapiebeginn handelte oder nicht. Diese Überprüfung betraf nur Wirkstoffe, bei denen bei Anpassung an die exkretorische Nierenfunktion die Einzeldosis vermindert wird. Wirkstoffe, bei denen das Dosierungsintervall verlängert wird, wurden in der vorliegenden Studie nicht auf das Vorhandensein einer Loading-Dose überprüft. Geprüft wurden konkret die Wirkstoffe Cefuroxim, Cephazolin, Clarithromycin, Cotrimoxazol, Amoxicillin und die Fixkombination Ampicillin/ Sulbactam.

Alle aufgetretenen Unterdosierungen wurden manuell dahingehend überprüft, ob es sich um tatsächliche Unterdosierungen handelte oder ob diese lediglich aufgrund des An- bzw. Absetzens auftraten (z.B. abendliches Ansetzen eines Antibiotikums, morgendliches Absetzen).

Das 2. Generationen-Cephalosporin Cefuroxim wurde auf den kardiologischen Stationen als Standard zur perioperativen Antibiotika-Prophylaxe bei Herz-Thoraxchirurgischen Eingriffen wie z.B. Schrittmacher- oder Defibrillatorimplantation eingesetzt. In dieser Indikation wurde vor dem Eingriff eine Einmalgabe, ein sog. single shot von 1500mg Cefuroxim, parenteral appliziert. Aus diesem Grund wurden alle Cefuroxim-Unterdosierungen manuell dahingehend überprüft, ob es sich um eine

tatsächliche Unterdosierung handelte oder ob eine perioperative Antibiotika-Prophylaxe durchgeführt wurde.

Bei Penicillinen in Kombination mit β -Laktamaseinhibitoren wurden die jeweiligen Wirkstoffe einzeln dokumentiert, da Penicilline auch ohne β -Laktamaseinhibitor angewendet werden können. Gleiches gilt für die Fixkombination aus Imipenem + Cilastatin, auch wenn eine getrennte Anwendung in diesem Fall nicht möglich ist.

2.4.5. C03 – Diuretika

Die Bewertung der Diuretika-Dosierung erfolgte in Abhängigkeit der Diuretika-Klasse.

Da Schleifendiuretika mit zunehmender Verschlechterung der exkretorischen Nierenfunktion höher dosiert werden müssen [49, 91, 92] und die Dosierung nach klinischem Zustand individuell titriert wird, erfolgte keine Bewertung der Schleifendiuretika-Dosierungen. Da Kriterien zur Festlegung der Dosierung in Abhängigkeit der exkretorischen Nierenfunktion zudem nicht exakt festgelegt werden können, wurden Schleifendiuretika grundsätzlich nicht zu den Wirkstoffen gezählt, bei denen eine Berücksichtigung der Nierenfunktion notwendig ist.

Für alle anderen Diuretika-Klassen (Thiazide, Aldosteron-Antagonisten u.a.) bestehen gemäß den Fachinformationen der Hersteller renale Kontraindikationen: eine $KrCl$ bzw. $eGFR < 30\text{ml/min pro } 1,73\text{m}^2$ oder, bei einigen Wirkstoffen (z.B. Triamteren, Spironolacton, Indapamid), ein Serum-Kreatinin $> 1,8\text{mg/dL}$. Bei diesen Wirkstoffen wurde geprüft, ob und wie häufig eine Anwendung trotz bestehender Kontraindikationen erfolgte.

2.5. Statistische Methoden

Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung und für kategoriale Variablen Häufigkeiten und relative Häufigkeiten in Prozent ausgewertet. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden für kontinuierliche Variablen mit dem t-Tests für unverbundene Stichproben und für kategoriale Variablen mit dem Chi²-Tests analysiert.

Die Stärke der Übereinstimmung zwischen den beiden Formeln zur Abschätzung der Nierenfunktion ($KrCl$ gemäß Cockcroft-Gault bzw. $eGFR$ gemäß CKD-EPI Formel) wurde mit Cohens Kappa angegeben. Cohens Kappa ist ein Maß zur Beschreibung

der Interrater-Reliabilität zwischen zwei Ratern. Ein Wert von 0 entspricht einer rein zufälligen Übereinstimmung und ein Wert von 1 einer perfekten Übereinstimmung. Da es sich bei der Nierenfunktion um eine Ordinalskala handelt, berichten wir den gewichteten Kappawert, sodass größere Abweichungen stärker in die Berechnung eingehen [93].

Die statistische Auswertung erfolgte explorativ ohne Testung von Hypothesen. Alle Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) und R (R Foundation for Statistical Computing, Version 3.0.3. Vienna, Austria: R Core Team) ausgeführt.

2.6. Bias

Folgende Maßnahmen wurden ergriffen, um systematische Fehler zu vermeiden:

1. Bias durch Datenerhebung an einem bestimmten Klinikstandort

Um sicherzustellen, dass die Auswahl der Patienten nicht vom medizinischen Behandlungsschwerpunkt einer Klinik abhängt, wurden die Daten in zwei Kliniken erhoben. Dadurch wurde sichergestellt, dass ein Einschluss vieler verschiedener Patienten möglich ist. Auch sollte dadurch der mögliche Einfluss organisatorischer Faktoren auf die Arzneimitteltherapie ausgeglichen werden, z.B. Berufserfahrung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte, Organisation von Patientenaufnahme, Arzneimittelanamnese, Stellen der Medikation u.a.

2. Bias bei der Bewertung von Arzneimitteldosierungen

Um eine objektive und einheitliche Bewertung der Arzneimitteldosierung zu ermöglichen, wurden für jeden ausgewerteten Wirkstoff im Vorfeld objektive Kriterien festgelegt, welche Dosierung unter bestimmten Voraussetzungen adäquat ist.

3. Bias durch Anwesenheit einer Apothekerin

Alle Ärztinnen und Ärzte der teilnehmenden Kliniken bzw. Fachabteilungen wurden vor Beginn der Studie im Rahmen einer gemeinsamen Besprechung über Inhalt, Ziel und Zweck der Studie mündlich informiert. Grundsätzlich kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass das Verordnungsverhalten der Ärztinnen und Ärzte aufgrund eines „Beobachtungseffektes“ verändert war. Praktisch wurde dies minimiert, indem die Datenerhebung am späten Nachmittag oder frühen Abend

unter Abwesenheit des medizinischen Stationspersonals stattfand. Der Patienteneinschluss wurde bevorzugt auf das Wochenende verlegt, wodurch der Kontakt zu den Stationsärztinnen und -ärzten nochmals minimiert wurde. Dadurch sollte eine „Erinnerung“ an die laufende Studie durch ständiges Antreffen der Apothekerin vermindert werden. Aufgrund des langen Beobachtungszeitraums von 6 Monaten erscheint es unwahrscheinlich, dass etwaige Beobachtungseffekte über den ganzen Studienzeitraum hinweg aufgetreten sind.

2.7. Fallzahl

Aufgrund von Literaturdaten wurde bezogen auf die Hauptfragestellung angenommen, dass etwa 20% aller stationär behandelten Patienten auf internistischen Stationen mindestens einmal eine $KrCl$ bzw. $eGFR < 60\text{ml/min (pro } 1,73\text{m}^2)$ aufweisen. Damit ergab sich zur Schätzung der Prävalenz einer eingeschränkten Nierenfunktion unter stationären Patienten mit einer Präzision von 5% eine notwendige Fallzahl von 246 Patienten (95% Konfidenzintervall 15%-25%). Um mögliche Studienabbrecher aufzufangen, wurde angestrebt, insgesamt 300 Patienten einzuschließen.

3. Ergebnisse

3.1. Studienteilnehmer

Zeitraum der Datenerhebung war vom 01.06.2013 bis 21.10.2013. Aufgrund der unterschiedlichen Prävalenz einer eingeschränkten exkretorischen Nierenfunktion auf den vier Studienstationen wurde die Datenerhebung auf einigen Stationen schneller abgeschlossen. Dadurch sollte sichergestellt werden, dass nicht aus einer Station/Fachabteilung mehr Patienten eingeschlossen werden.

Wie in Abbildung 2 dargestellt, wurden auf allen vier Stationen insgesamt 1644 Patienten behandelt, davon 886 auf unfallchirurgischen und 758 auf kardiologischen Stationen. Von diesen 1644 Patienten erfüllten 506 die Einschlusskriterien. Dies entspricht über beide Fachabteilungen hinweg einem Anteil von 30,8%.

278 (54,4 %) Patienten, die gemäß der Bewertung der Apothekerin zum Zeitpunkt der Aufnahme auf eine der Studienstationen als potentielle Teilnehmer in Frage

kamen, gaben ihr mündliches und schriftliches Einverständnis zur Datenerhebung. Bei fünf Patienten hatte sich zum Zeitpunkt der Verlegung auf die Studienstation die Nierenfunktion normalisiert, so dass Daten von insgesamt 273 Personen ausgewertet wurden. Von den verbliebenen 228 Patienten hatten 92 ihr Einverständnis nicht gegeben, bei 136 konnte kein informed consent eingeholt werden (z.B. aufgrund kognitiver Einschränkungen). Kein Patient zog das Einverständnis rückwirkend zurück.

Patienten, die während des Studienzeitraumes ein zweites Mal auf eine der Studienstationen stationär aufgenommen wurden, wurden vom Controlling als neuer Fall gezählt und damit in die Gesamtfallzahl ($n = 1644$) eingerechnet. Je nach exkretorischer Nierenfunktion zum Zeitpunkt der zweiten Aufnahme wurden diese Personen zur Berechnung der Prävalenz in die Gruppe derjenigen mit einer $eGFR < 60 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$ gezählt oder nicht. Eine erneute Datenerhebung im Sinne der vorliegenden Studie wurde im Rahmen des zweiten Krankenhausaufenthaltes aus methodischen Gründen nicht durchgeführt, um die Unabhängigkeitsannahme nicht zu verletzen. Sofern diese Patienten erneut die Einschlusskriterien erfüllten, wurden sie bei ihrem zweiten Krankenhausaufenthalt in die Gruppe gezählt, bei denen das Einverständnis nicht eingeholt werden konnte.

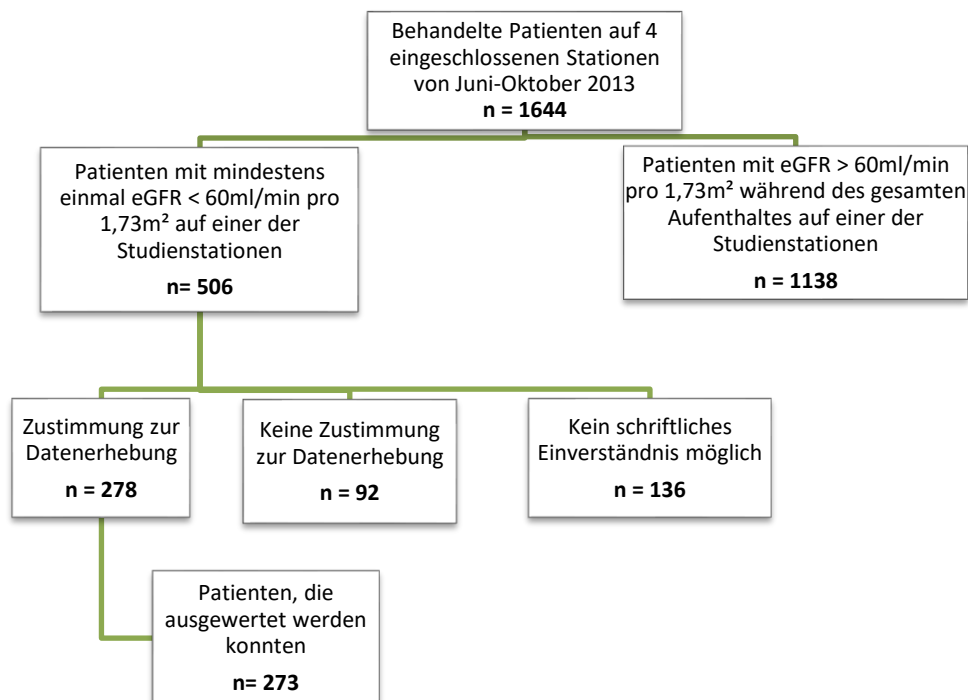


Abbildung 2 Flussdiagramm Patienteneinschluss

3.2. Deskriptive Darstellung erhobener Daten

3.2.1. Patientencharakteristika

Tabelle 1 fasst die Charakteristika der ausgewerteten Patienten insgesamt sowie aufgeteilt nach Fachabteilung zusammen.

Tabelle 1 - Charakteristika eingeschlossener Patienten

| Parameter | Gesamt | Unfallchirurgie (UNFCH) | Kardiologie (KARDIO) | P-Wert |
|--|-----------------|-------------------------|----------------------|--------|
| Anzahl ausgewerteter Patienten | 273 | 86 (31.5 %) | 187 (68.5 %) | |
| Summe ausgewerteter Krankenhaustage | 2974 | 1057 (35,5%) | 1917 (64,5%) | |
| Alter in Jahren (Mittelwert \pm SD) | 78,6 \pm 9.9 | 79.3 \pm 11.6 | 78.3 \pm 9.0 | 0,442 |
| Männliches Geschlecht | 135 (49.5 %) | 35 (40.7 %) | 100 (53.5 %) | 0,067 |
| Körpergewicht in kg [n=235] (Mittelwert \pm SD) | 75,9 \pm 18,6 | 72.6 \pm 20.4 | 77.2 \pm 17,7 | 0,090 |
| BMI in kg/m ² [n=156] (Mittelwert \pm SD) | 26.4 \pm 5,7 | 26.0 \pm 6.6 | 26.7 \pm 5.1 | 0,522 |
| Liegedauer (Mittelwert \pm SD) | 10,9 \pm 7,9 | 12,3 \pm 9,2 | 10,3 \pm 7,1 | 0,046 |

68,5% aller Patienten wurden auf einer der beiden kardiologischen Stationen rekrutiert. 135 Männer (49,5%) und 138 Frauen wurden insgesamt eingeschlossen. Nach Aufteilung zwischen den Fachabteilungen zeigte sich, dass der Anteil der Männer auf den unfallchirurgischen Stationen niedriger als der Anteil der Frauen (40,7% vs. 59,3%) war.

Das Körpergewicht konnte trotz intensiver Suche nur von einem Teil der Patienten, n= 235, dokumentiert werden (86,1%). Zur Berechnung des BMI ist neben dem Körpergewicht zusätzlich die Angabe der Körpergröße relevant. Diese lag jedoch nur für einen noch geringeren Teil der Patienten vor, n= 156 (57,1%), sodass auch nur für diesen Teil der Patienten ein BMI berechnet werden konnte. Dieser lag im Mittel bei 26,4 kg/m². Dies entspricht der WHO-Klassifikation „übergewichtig“.

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienteilnehmern in Hinblick auf Alter, Geschlecht, Körpergewicht oder BMI zwischen den beiden Fachabteilungen.

Insgesamt wurden von den eingeschlossenen 273 Patienten 2974 Behandlungstage dokumentiert. In Hinblick auf die mittlere Liegezeit gab es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Fachabteilungen: sie betrug auf den unfallchirurgischen Stationen im Mittel 12,3 Tage, d.h. 2 Tage mehr als dies auf den kardiologischen Stationen (Mittelwert 10,3 Tage) der Fall war. Über beide Fachabteilungen hinweg betrachtet lag die mittlere Liegedauer bei 10,9 Tagen.

3.2.2. Nierenfunktionsparameter

Die Prävalenz einer eingeschränkten exkretorischen Nierenfunktion während des Studienzeitraumes betrug unabhängig von der Fachabteilung 30,8%. Nach Differenzierung nach Fachabteilung zeigte sich eine Prävalenz von 19,4% auf den unfallchirurgischen bzw. 44,1% auf den kardiologischen Stationen ($p < 0,001$).

Während des Studienzeitraums wurden die in Tabelle 2 genannten Laboruntersuchungen erhoben.

Tabelle 2 – Anzahl durchgeführter Nierenfunktionsbestimmungen

| Parameter | Alle Fachabteilungen | UNFCH | KARDIO |
|---|----------------------|------------|-------------|
| Krankenhaustage gesamt | 2974 | 1057 | 1917 |
| S-Kreatinin [Tage] | 1182 | 331 | 851 |
| S-Cystatin C [Tage] | 24 | 2 | 22 |
| Harnstoff [Tage] | 822 | 252 | 570 |
| Albumin [Tage] | 8 | 4 | 4 |
| Nierenfunktionsbestimmungen zum Aufnahmezeitpunkt (%) [Patienten] | 254 (93.0%) | 80 (93.0%) | 174 (93.0%) |

Eine Bestimmung des Serum-Kreatinins mit daraus abgeleiteter eGFR (CKD-EPI) erfolgte an 39,7% aller Krankenhaustage. 72% aller Serum-Kreatinin-Bestimmungen wurden auf den kardiologischen Stationen, 28% auf den unfallchirurgischen Stationen durchgeführt. Wie vom Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V. gefordert, wurde die exkretorische Nierenfunktion zu Beginn der stationären Aufnahme abteilungsübergreifend bei 93% aller Patienten bestimmt.

Die eGFR lag über alle Studienteilnehmer hinweg im Mittel bei 45,8 ml/min pro 1,73m². Der kleinste berechnete Wert betrug 0,0 ml/min pro 1,73m², der größte berechnete Wert 120,0 ml/min pro 1,73m². Eine Einteilung der eGFR in die 5 Stadien

der chronischen Niereninsuffizienz nach der KDIGO-Guideline ist in Abbildung 3 dargestellt.

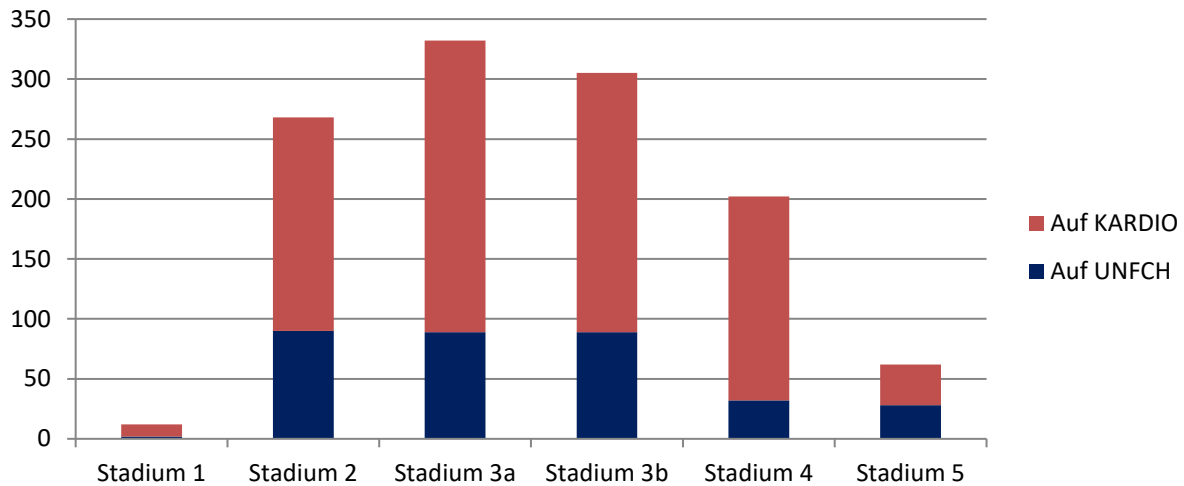


Abbildung 3 Vergleich der dokumentierten eGFR zwischen Unfallchirurgie und Kardiologie

Stadium 1: eGFR ≥ 90 ml/min pro $1,73\text{m}^2$
 Stadium 2: eGFR 89-60 ml/min pro $1,73\text{m}^2$
 Stadium 3a: eGFR 59-45 ml/min pro $1,73\text{m}^2$
 Stadium 3b: eGFR 44-30 ml/min pro $1,73\text{m}^2$
 Stadium 4: eGFR 29-15 ml/min pro $1,73\text{m}^2$
 Stadium 5: eGFR <15 ml/min pro $1,73\text{m}^2$

Beide Fachabteilungen zusammengefasst, lag die eGFR in 76,3% der Fälle unter 60 ml/min pro $1,73\text{m}^2$. Das bedeutet, dass während dem stationären Aufenthalt eine Verbesserung der Nierenfunktion gegenüber dem Einschlusskriterium (eGFR < 60 ml/min pro $1,73\text{m}^2$) stattfand. Diese Variabilität im Rahmen des stationären Aufenthaltes wird auch aus einem Vergleich der niedrigsten und der höchsten bestimmten eGFR jedes einzelnen Patienten deutlich: im Mittel veränderte sich diese um 16,7 ml/min pro $1,73\text{m}^2$ (15,8 ml/min pro $1,73\text{m}^2$ bei kardiologischen und 17,6 ml/min pro $1,73\text{m}^2$ bei unfallchirurgischen Patienten).

Eine Dialysepflicht lag bei 9 Patienten vor, dies entspricht einem Anteil von 3,3%. Davon war ein Patient nur temporär, alle anderen dauerhaft dialysepflichtig. Bezogen auf die Anzahl der dokumentierten Krankenhaustage lag eine Dialysepflicht an 134 Tagen vor, was 4,5% aller Krankenhaustage entspricht.

Gemäß Studienprotokoll sollte bei allen Personen zur Prüfung der Einschlusskriterien zusätzlich eine Berechnung der KrCl nach der Cockcroft-Gault Formel erfolgen. Da das Körpergewicht, welches für diese Berechnung notwendig ist, jedoch nicht standardmäßig dokumentiert vorlag, musste bereits kurz nach Beginn der Datenerhebung auf dieses Einschlusskriterium verzichtet werden, sodass nur Patienten mit einer eGFR < 60ml/min pro 1,73m² (CKD-EPI) in die Studie eingeschlossen wurden. Jedoch wurde bei denjenigen Patienten, die gemäß den Kriterien nach der CKD-EPI Formel eingeschlossen wurden, und bei denen das Körpergewicht dokumentiert vorlag (n=235), die Abschätzung der eGFR bzw. der KrCl nach beiden Formeln für jeden dokumentierten Krankenhaustag (n= 1071) gegenübergestellt, siehe Tabelle 3. Der grün hinterlegte Bereich zeigt dabei den Bereich der übereinstimmenden Klassifikation zwischen den Formeln (gewichteter Kappa 0.79 [0,81; 0,83]).

Tabelle 3 – Gegenüberstellung eGFR (CKD-EPI) und KrCl (Cockcroft-Gault)

| eGFR (CKD-EPI) | KrCl (Cockcroft-Gault) | | | | | |
|-------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| | Stadium 1 ^a | Stadium 2 ^b | Stadium 3a ^c | Stadium 3b ^d | Stadium 4 ^e | Stadium 5 ^f |
| Stadium 1 ^a | 10 (14,5%) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Stadium 2 ^b | 54 | 127 (55,5%) | 48 | 20 | 0 | 1 |
| Stadium 3a ^c | 5 | 82 | 124 (53,9%) | 89 | 5 | 0 |
| Stadium 3b ^d | 0 | 19 | 57 | 124 (46,6%) | 63 | 0 |
| Stadium 4 ^e | 0 | 0 | 1 | 33 | 139 (65,6%) | 12 |
| Stadium 5 ^f | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 51 (79,7%) |
| Summe | 69 | 229 | 230 | 266 | 212 | 64 |

^aeGFR bzw. KrCL ≥ 90ml/min (pro 1,73m²)

^beGFR bzw. KrCl 89-60ml/min (pro 1,73m²)

^ceGFR bzw. KrCl 59-45ml/min (pro 1,73m²)

^deGFR bzw. KrCl 44-30ml/min (pro 1,73m²)

^eeGFR bzw. KrCl 29-15ml/min (pro 1,73m²)

^feGFR bzw. KrCl <15 ml/min (pro 1,73m²)

3.2.3. Medizinische Diagnosen

Insgesamt wurden durch das Medizincontrolling Harlaching bzw. Schwabing 2774 Diagnosen nach ICD-10 codiert. Dies sind im Mittel 10,2 codierte Diagnosen pro Patient. Davon entfielen auf kardiologische Patienten im Mittel 10,9 Diagnosen. Auf der Unfallchirurgie wurden im Mittel 8,6 Diagnosen pro Patient codiert (p= 0,001).

Die 10 am häufigsten codierten Diagnosen (dargestellt ist jeweils die übergeordnete Bezeichnung) sind aufgeteilt nach Fachbereich in Tabelle 4 dargestellt. In Klammern

angegeben ist dabei der Anteil der Patienten aus allen Studienteilnehmern der Fachabteilung, bei denen die Diagnose kodiert wurde.

Tabelle 4 – Top 10 der am häufigsten codierten Diagnosen

| ICD-Code | Bedeutung | Anzahl Patienten | Davon auf UNFCH | Davon auf KARDIO |
|----------|--|------------------|-----------------|------------------|
| I10 | Essentielle (primäre) Hypertonie | 145 (53,1%) | 59 (68,6%) | 86 (46,0%) |
| N18 | Chronische Nierenkrankheit | 145 (53,1%) | 21 (24,4%) | 124 (66,3%) |
| E87 | Sonstige Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes sowie des Säure-Basen-Gleichgewichts | 113 (41,4%) | 26 (30,2%) | 87 (46,5%) |
| I50 | Herzinsuffizienz | 98 (35,9%) | 4 (4,7%) | 94 (50,3%) |
| I25 | Chronisch ischämische Herzkrankheit | 96 (35,2%) | 11 (12,8%) | 85 (45,5%) |
| I48 | Vorhofflimmern und Vorhofflattern | 90 (32,3%) | 14 (16,3%) | 76 (40,6%) |
| Z92 | Medizinische Behandlung in der Eigenanamnese | 87 (31,9%) | 25 (29,1%) | 62 (33,2%) |
| E11 | Diabetes mellitus, Typ II | 74 (27,1%) | 20 (23,3%) | 54 (28,9%) |
| E78 | Störungen des Lipoproteinstoffwechsels und sonstige Lipidämien | 69 (25,3%) | 11 (12,8%) | 58 (31,0%) |
| Z95 | Vorhandensein von kardialen oder vaskulären Implantaten oder Transplanten | 61 (22,3%) | 10 (11,6%) | 51 (27,3%) |

Eine essentielle (primäre) Hypertonie und eine chronische Nierenkrankheit wurden am häufigsten und bei mehr als der Hälfte der Patienten codiert. Unter die Diagnose „Sonstige Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes sowie des Säure-Basen-Gleichgewichts“, die bei 41,4% der Patienten codiert wurde, fallen die ICD-Codes E87.0 Hyperosmolarität und Hypernatriämie bzw. E87.1 Hypoosmolarität und Hyponatriämie, E87.2 Azidose bzw. E87.3 Alkalose sowie Störungen in Hinblick auf den Kalium-, den allgemeinen Flüssigkeits- (E87.7 Flüssigkeitsüberschuss) und den Chlorid-Haushalt.

Verschiedene Formen von Herzerkrankungen, konkret Herzinsuffizienz, chronisch ischämische Herzerkrankung und Vorhofflimmern und Vorhofflattern gehören ebenfalls zu den am häufigsten dokumentierten Diagnosen. Gemeinsam wurden sie 284-mal codiert, d.h. bei jedem der 273 Patienten lag im Mittel mindestens eine der drei kardialen Diagnosen vor.

Da einige der genannten Diagnosen im Fachbereich Unfallchirurgie (UNFCH) bei nur wenigen Patienten dokumentiert wurden, wurden die einzelnen Fachbereiche

getrennt voneinander betrachtet und die TOP 10 der am häufigsten codierten Diagnosen für die einzelnen Fachbereiche ausgewertet (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5 – Top 10 der in den einzelnen Fachbereichen am häufigsten codierten Diagnosen

| Top 10 Diagnosen UNFCH | Anzahl Patienten | Top 10 Diagnosen KARDIO | Anzahl Patienten |
|--|------------------|--|------------------|
| I10 – Essentielle (primäre) Hypertonie | 59 (68,6%) | N18 – Chronische Nierenkrankheit | 124 (66,3%) |
| Z74 – Probleme mit Bezug auf Pflegebedürftigkeit | 31 (36,0%) | I50 – Herzinsuffizienz | 94 (50,3%) |
| E87 – Sonstige Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes sowie des Säure-Basen-Gleichgewichts | 26 (30,2%) | E87 – Sonstige Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes sowie des Säure-Basen-Gleichgewichts | 87 (46,5%) |
| Z92 – Medizinische Behandlung in der Eigenanamnese | 25 (29,1%) | I10 – Essentielle (primäre) Hypertonie | 86 (46,0%) |
| N18 – Chronische Nierenkrankheit | 21 (24,4%) | I25 – Chronisch ischämische Herzkrankheit | 85 (45,5%) |
| E11 – Diabetes mellitus, Typ II | 20 (23,3%) | I48 – Vorhofflimmern und Vorhofflattern | 76 (40,6%) |
| S72 – Fraktur des Femurs | 18 (20,9%) | Z92 – Medizinische Behandlung in der Eigenanamnese | 62 (33,2%) |
| R52 – Schmerz, anderenorts nicht klassifiziert | 17 (19,8%) | E78 – Störungen des Lipoproteinstoffwechsels und sonstige Lipidämien | 58 (31,0%) |
| D62 – Akute Blutungsanämie | 15 (17,4%) | E11 – Diabetes mellitus, Typ II | 54 (28,9%) |
| I48 - Vorhofflimmern und Vorhofflattern | 14 (16,3%) | Z95 – Vorhandensein von kardialen oder vaskulären Implantaten oder Transplanten | 51 (27,3%) |

Diagnosen, die im Fachbereich Unfallchirurgie zusätzlich häufig dokumentiert wurden sind die ICD 10 Codes Z74 – Probleme mit Bezug auf Pflegebedürftigkeit sowie S72 – Fraktur des Femurs, R52 – Schmerz, andernorts nicht klassifiziert und D62 – akute Blutungsanämie. Alle Top 10 Diagnosen im Fachbereich Kardiologie sind auch in der Gesamtübersicht der häufigsten Diagnosen enthalten.

3.2.4. Verordnete Arzneimittel

Insgesamt wurden 287 verschiedene Wirkstoffe zur sowohl topischen als auch systemischen Anwendung verordnet. Von diesen 287 Wirkstoffen musste die Nierenfunktion grundsätzlich bei 104 Wirkstoffen (36,2%) berücksichtigt werden, z.B.

durch zwingende Anpassung der Dosierung oder Notwendigkeit eines intensivierten Monitorings.

17 Wirkstoffe aus 5 Wirkstoffgruppen wurden in Darreichungsformen zur topischen Anwendung verordnet (z.B. Rhinologika, Ophthalmika, Dermatologika) oder waren Wirkstoffgruppen zuzuordnen, denen ein geringes Risiko für Nebenwirkungen unterstellt wurde, z.B. Vitamine oder Spurenelemente. Für diese sind sowohl gemäß den Herstellerinformationen als auch gemäß einer erweiterten Recherche keine Maßnahmen bei Niereninsuffizienz zu ergreifen. Werden diese nicht berücksichtigt, erhöht sich der Anteil der Wirkstoffe, bei denen die Nierenfunktion grundsätzlich berücksichtigt werden muss, auf einen Anteil von 38,6%.

Jeder Studienteilnehmer nahm pro Tag 14,0 verschiedene Wirkstoffe ein.

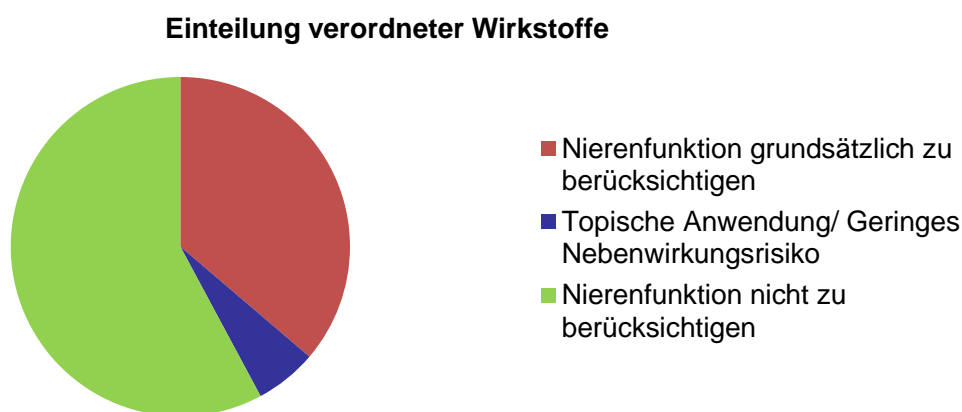


Abbildung 4 Einteilung verordneter Wirkstoffe

Die Anzahl der Wirkstoffe, die pro ATC-Gruppe angewandt wurden, ist in Tabelle 6 dargestellt. ATC-Gruppen, aus denen jeweils nur ein Vertreter verordnet wurde (z.B. Rhinologika, systemische Antihistaminika) sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt. Sie sind im Anhang unter 7.1 verfügbar.

Tabelle 6 – Anzahl verordneter Wirkstoffe pro ATC-Gruppe

| ATC-Gruppe | Anzahl Wirkstoffe | Anteil aus allen Wirkstoffen (n=287) |
|---|-------------------|--------------------------------------|
| J01 - Antibiotika, systemisch (inkl. Rifampicin und Metronidazol) | 26 | 9,1% |
| N05 - Psycholeptika | 18 | 6,3% |
| A10 - Antidiabetika | 16 | 5,6% |

| | | |
|--|----|------|
| N06 - Psychoanaleptika | 15 | 5,2% |
| R03 - Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen | 15 | 5,2% |
| B01 - Antithrombotische Mittel | 14 | 4,9% |
| C01 - Herztherapie | 12 | 4,2% |
| C09 - Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System | 11 | 3,8% |
| N02 - Analgetika | 11 | 3,8% |
| N04 - Antiparkinsonmittel | 10 | 3,5% |
| A12 - Mineralstoffe | 5 | 1,7% |
| C03 - Diuretika | 9 | 3,1% |
| C08 - Calciumkanalblocker | 7 | 2,4% |
| C10 - Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen | 7 | 2,4% |
| N03 - Antiepileptika | 7 | 2,4% |
| M01 - Antiphlogistika und Antirheumatika | 6 | 2,1% |
| A02 - Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen | 5 | 1,7% |
| B03 - Antianämika | 5 | 1,7% |
| C07 - Beta-Adrenozeptor-Antagonisten | 5 | 1,7% |
| G04 - Urologika | 5 | 1,7% |
| H02 - Corticosteroide, systemisch | 5 | 1,7% |
| H03 - Schilddrüsentherapie | 5 | 1,7% |
| S01 - Ophthalmika | 5 | 1,7% |
| V03 - Alle übrigen therapeutischen Mittel | 5 | 1,7% |
| A03 - Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen | 4 | 1,4% |
| A06 - Laxanzien | 4 | 1,4% |
| A11 - Vitamine | 4 | 1,4% |
| C02 - Antihypertensiva | 4 | 1,4% |
| N07 - Andere Mittel für das Nervensystem | 4 | 1,4% |
| L01 - Antineoplastische Mittel | 3 | 1,0% |
| M03 - Muskelrelaxanzien | 3 | 1,0% |
| R05 - Husten- und Erkältungsmittel | 3 | 1,0% |
| A04 - Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit | 2 | 0,7% |
| A07 - Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva | 2 | 0,7% |
| B02 - Antihämorrhagika | 2 | 0,7% |
| D07 - Dermatologische Corticosteroide, topisch | 2 | 0,7% |
| J05 - Antivirale Mittel, systemisch | 2 | 0,7% |
| L02 - Endokrine Therapie | 3 | 1,0% |

| | | |
|---|---|------|
| M04 - Gichtmittel | 2 | 0,7% |
| M05 - Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen | 2 | 0,7% |

Tabelle 7 zeigt die am häufigsten verordneten Wirkstoffgruppen gemäß ATC-Code. Aufgrund der Art der Datenerhebung (Arzneimittel-Dokumentation an jedem Krankenhaustag) ist die Summe der Anwendungstage angegeben.

Tabelle 7 – Top 10 der am häufigsten verordneten Wirkstoffgruppen

| ATC-Gruppe | Summe Anwendungstage | Anzahl Verordnungen pro Krankenhaustag |
|---|----------------------|--|
| B01 - Antithrombotische Mittel | 4373 | 1,5 |
| C03 - Diuretika | 2847 | 1,0 |
| N02 - Analgetika | 2461 | 0,8 |
| C07 - Beta-Adrenozeptor-Antagonisten | 2026 | 0,7 |
| C09 - Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System | 1788 | 0,6 |
| C10 - Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen | 1604 | 0,5 |
| A02 - Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen | 1600 | 0,5 |
| A12 - Mineralstoffe | 1502 | 0,5 |
| J01 - Antibiotika, systemisch (inkl. Rifampicin und Metronidazol) | 1353 | 0,5 |
| A10 - Antidiabetika | 1280 | 0,4 |

Die Verordnung von Antithrombotika erfolgte mit 4373 Tagen am häufigsten. Dies übersteigt die Anzahl der dokumentierten Krankenhaustage aller Patienten (n=2974). Somit ist pro Patient und pro Tag nicht nur ein Vertreter aus dieser Wirkstoffgruppe verordnet worden, sondern es fand eine überlappende Gabe mehrerer Vertreter dieser Gruppe statt (z.B. gleichzeitige Verordnung von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel oder Enoxaparin und Phenprocoumon). Bei den Diuretika zeigte die Verordnungshäufigkeit, dass jeder Patient jeden Tag im Durchschnitt ein Diuretikum einnahm. Bei den Analgetika wurden pro Patient und pro Tag im Mittel 0,8 Wirkstoffe verordnet.

Tabelle 8 zeigt die am häufigsten verordneten Wirkstoffe (Top 10). Neben der Anzahl der Patienten, die den jeweiligen Wirkstoff erhielten, ist auch die Summe aller Tage, an denen der Wirkstoff verordnet wurde, angegeben. Die mittlere Verordnungsdauer

gibt an, wie lange jeder Patient im Mittel mit dem genannten Wirkstoff behandelt wurde.

Tabelle 8 – Top 10 der am häufigsten verordneten Wirkstoffe

| Wirkstoff | Summe Verordnungen [Tage] | Anzahl Patienten, die Wirkstoff erhielten | Mittlere Verordnungsdauer [Tage] | ATC-Code |
|--------------------|---------------------------|---|----------------------------------|---|
| Enoxaparin | 1619 | 188 | 9 | B01 - Antithrombotische Mittel |
| ASS | 1543 | 149 | 10 | B01 - Antithrombotische Mittel |
| Bisoprolol | 1516 | 146 | 10 | C07 - Beta-Adrenozeptor-Antagonisten |
| Pantoprazol | 1428 | 147 | 10 | A02 - Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen |
| Simvastatin | 1406 | 132 | 11 | C10 - Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen |
| Metamizol | 1160 | 130 | 9 | N02 – Analgetika |
| Ramipril | 1124 | 120 | 9 | C09 - Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System |
| Kalium, alle Salze | 952 | 144 | 7 | A12 - Mineralstoffe |
| Torasemid | 910 | 106 | 9 | C03 – Diuretika |
| L-Thyroxin | 767 | 68 | 11 | H03 – Schilddrüsen Therapie |

3.3. Bewertung der Arzneimitteltherapie

Zur einheitlichen Darstellung der Ergebnisse wird die exkretorische Nierenfunktion als eGFR (CKD-EPI) dargestellt, auch wenn sich die verfügbaren Anwendungsempfehlungen auf die KrCl beziehen. Die eGFR wird weiterhin in der Einheit ml/min pro 1,73m² dargestellt. Eine Berücksichtigung der Körperoberfläche konnte aufgrund der in Abschnitt 3.2.1 dargestellten unzureichenden Dokumentation von Körpergewicht und Körpergröße auf den Studienstationen nicht systematisch erfolgen.

3.3.1. B01 – Antithrombotische Mittel

Tabelle 9 zeigt die Verordnungshäufigkeit aller im Studienzeitraum angewandten Vertreter aus der Gruppe der Antithrombotika sowie ob eine Berücksichtigung der Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Verordnung grundsätzlich notwendig war.

Tabelle 9 – B01 Antithrombotika: Verordnungshäufigkeit

| Wirkstoff | Verordnungen [Tage] | Davon auf UNFCH | Davon auf KARDIO | Berücksichtigung Nierenfunktion notwendig |
|--------------------------|---------------------|-----------------|------------------|---|
| Enoxaparin | 1619 | 772 (47,7%) | 847 (52,3%) | Ja |
| ASS | 1543 | 310 (20,1%) | 1233 (79,9%) | Nein |
| Clopidogrel | 427 | 73 (17,1%) | 354 (82,9%) | Nein |
| Phenprocoumon | 291 | 9 (3,1%) | 282 (96,9%) | Ja |
| Rivaroxaban | 162 | 53 (32,7%) | 109 (67,3%) | Ja |
| Tinzaparin | 132 | 50 (37,9%) | 82 (62,1%) | Ja |
| Unfraktioniertes Heparin | 57 | 36 (63,2%) | 21 (36,8%) | Ja |
| Danaparoid | 37 | 37 (100%) | 0 | Ja |
| Ticagrelor | 34 | 0 | 34 (100%) | Nein |
| Prasugrel | 31 | 0 | 31 (100%) | Nein |
| Dipyridamol | 19 | 3 (15,8%) | 16 (84,2%) | Nein |
| Dabigatran | 15 | 2 (13,3%) | 13 (86,7%) | Ja |
| Apixaban | 1 | 1 (100%) | 0 | Ja |
| Warfarin | 1 | 0 | 1 (100%) | Nein |

Demnach wurden Enoxaparin und Acetylsalicylsäure (ASS) mit 3162 Verordnungstagen mit Abstand am häufigsten verordnet. Während des gesamten Studienzeitraumes wurde jeden Tag bei jedem Patienten mindestens einer der beiden Wirkstoffe verordnet.

Die neuen bzw. direkten oralen Antikoagulantien Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban wurden zusammen an 178 Tagen (6,0%) verordnet. Alle Heparine zusammen (Enoxaparin, Tinzaparin und unfraktioniertes Heparin) wurden an 1808 Tagen verordnet, was einem Anteil von 60,8% aller Krankenhaustage entspricht.

Tabelle 10 fasst Überdosierungen für alle Wirkstoffe, außer Enoxaparin, zusammen. Die Angaben zur Überdosierung von Phenprocoumon beziehen sich auf eine Anwendung bei einer eGFR < 30ml/min pro 1,73m². Bei Prasugrel traten Überdosierungen ausschließlich unabhängig von der exkretorischen Nierenfunktion auf.

Tabelle 10 – B01 Antithrombotika: Überdosierungen nach Fachbereich (ohne Enoxaparin)

| Wirkstoff | Überdosierung [Tage] | Davon auf UNFCH | Davon auf KARDIO |
|---------------|----------------------|-----------------|------------------|
| Phenprocoumon | 67 (23%) | 0 | 67 (100%) |
| Rivaroxaban | 21 (13,0%) | 3 (14,3%) | 18 (85,7%) |
| Prasugrel | 16 (51,6%) | 0 | 16 (100%) |

Bei einem Patienten wurde an zwei Behandlungstagen zudem die maximale Tagesdosis von Rivaroxaban unabhängig von der exkretorischen Nierenfunktion überschritten (Verordnung von insgesamt 40mg/Tag, Indikation idiopathische tiefe Beinvenenthrombose, eGFR 45ml/min pro 1,73m²). Diese Überdosierung ist nicht Bestandteil von Tabelle 10. Die Begrenzung dieser Form der Überdosierung auf nur zwei Behandlungstage ist darauf zurückzuführen, dass die durchführende Apothekerin aus ethischen Gründen intervenierte (siehe 3.4). Bei keinem weiteren Wirkstoff aus der Gruppe der Antithrombotika trat eine Überschreitung der maximal zulässigen Tageshöchstdosis auf.

Tabelle 11 fasst alle aufgetretenen Unterdosierungen zusammen. Unterdosierungen traten bei allen Vertretern dieser Wirkstoffgruppe mit Ausnahme von Tinzaparin und Clopidogrel auf. Unterdosierungen bei unfractioniertem Heparin traten ausschließlich bei prophylaktischer Indikation auf.

Tabelle 11 – B01 Antithrombotika: Unterdosierungen nach Fachbereich (ohne Enoxaparin)

| Wirkstoff | Unterdosierung [Tage] | Davon auf UNFCH | Davon auf KARDIO |
|--------------------------|-----------------------|-----------------|------------------|
| ASS | 27 (1,8%) | 3 (11,1%) | 24 (88,9%) |
| Rivaroxaban | 18 (11,1%) | 0 | 18 (100%) |
| Unfraktioniertes Heparin | 26 (45,6%) | 9 (34,6%) | 17 (65,4%) |
| Danaparoid | 37 (100%) | 37 (100%) | 0 |
| Ticagrelor | 3 (8,8%) | 0 | 3 (100%) |
| Dipyridamol | 19 (100%) | 3 (15,8%) | 16 (84,2%) |
| Dabigatran | 2 (13,3%) | 2 (100%) | 0 |
| Apixaban | 1 (100%) | 1 (100%) | 0 |

Insgesamt traten Fehldosierungen in der Gruppe der Antithrombotika (Über- und Unterdosierung; *ohne* Enoxaparin) an 237 Behandlungstagen auf. Dies entspricht einem Anteil von 8,6% aus allen Tagen, an denen Antithrombotika grundsätzlich zur

Anwendung kamen (ohne Enoxaparin n= 2754). Davon traten Unterdosierungen an 133 Tagen (4,8%), Überdosierungen an 104 Behandlungstagen (3,8%) auf.

3.3.1.1. Enoxaparin

Belegt durch detaillierte und manuell überprüfte Auswertung der Enoxaparin-Dosierungen trat eine Überdosierung - unabhängig von der Indikation (Therapie und Prophylaxe) und in beiden Fachabteilungen - an 156 Krankenhaustagen auf. Dies entspricht einem Anteil von 9,6% aus allen Tagen, an denen Enoxaparin verordnet wurde (n= 1619). Unterdosierungen, ebenfalls unabhängig von der Indikation, traten an 98 Behandlungstagen auf (6,1%). Zusammengerechnet traten Fehldosierungen bei Enoxaparin somit an 254 aller dokumentierten Patiententage (15,7%) auf. Die Ergebnisse für Enoxaparin sind aufgeteilt nach Indikation in Tabelle 12 zu sehen.

Tabelle 12 – B01 Antithrombotika: Bewertung Enoxaparin-Dosierungen

| Art der Fehldosierung | Verordnungen [Tage] | Anteil aus allen Tagen, an denen Enoxaparin verordnet wurde (n=1619) |
|---|---------------------|--|
| Überdosierung bei Indikation Therapie | 10 | 0,6% |
| Unterdosierung bei Indikation Therapie | 98 | 6,1% |
| Überdosierung bei Indikation Prophylaxe | 146 | 9,0% |

Ein sog. „Bridging“, also eine Überbrückung einer oralen Antikoagulationstherapie, wurde an 290 Behandlungstagen durchgeführt. Das entspricht 66,5% aller ursprünglich als „Überdosierungen“ in der Indikation Prophylaxe gekennzeichneten Dosierungen.

Im Fachbereich Unfallchirurgie erfolgte die Anwendung von Enoxaparin an 726 Krankenhaustagen (94,0%) im Rahmen einer venösen Thromboembolie-Prophylaxe. An 36 Tagen (4,7%) wurde ein Bridging einer oralen Antikoagulationstherapie durchgeführt, an 10 Tagen wurde eine therapeutische Dosierung dokumentiert verabreicht. Auf den kardiologischen Stationen erfolgte an 411 Krankenhaustagen (48,5%) eine therapeutische Anwendung, wobei es sich an 254 Tagen um ein Bridging handelte (30,0%). Tabelle 13 fasst die Ergebnisse für beide Fachbereiche zusammen.

Tabelle 13 - Enoxaparin Anwendung und Dosierung in Tagen, aufgeteilt nach Fachbereich

| | UNFCH | KARDIO |
|--------------------------------|-------------|-------------|
| Dosierung korrekt (Therapie) | 0 | 59 (7,0%) |
| Überdosierung (Therapie) | 0 | 10 (1,2%) |
| Unterdosierung (Therapie) | 10 (1,3%) | 88 (10,4%) |
| Dosierung korrekt (Prophylaxe) | 657 (85,1%) | 359 (42,4%) |
| Überdosierung (Prophylaxe) | 69 (8,9%) | 77 (9,1%) |
| Bridging | 36 (4,7%) | 254 (30,0%) |
| Summe | 772 (47,7%) | 847 (52,3%) |

Wird Enoxaparin in die ATC-Gruppe der Antithrombotika eingerechnet, traten Fehldosierungen (Über- und Unterdosierungen, Überschreitung der maximalen Tagesdosis) über beide Fachabteilungen betrachtet an insgesamt 491 Tagen (11,2%), an denen Antithrombotika verordnet wurden, auf.

3.3.2. N02 – Analgetika und M01 – Antiphlogistika, Antirheumatika

Vertreter aus der Gruppe der Analgetika bzw. Antiphlogistika, Antirheumatika wurden zusammen an insgesamt 2808 Tagen verordnet, das heißt dass pro Patient während des gesamten Krankenhausaufenthaltes annähernd täglich ein Wirkstoff aus dieser Gruppe zur Anwendung kam. Tabelle 14 gibt einen Überblick über alle verordneten Wirkstoffe und ob eine Berücksichtigung der Nierenfunktion grundsätzlich notwendig war.

Tabelle 14 – N02 und M01: Analgetika, Antiphlogistika, Antirheumatika: Verordnungshäufigkeit

| Wirkstoff | Verordnungen [Tage] | Davon auf UNFCH | Davon auf KARDIO | Berücksichtigung Nierenfunktion notwendig |
|--------------|---------------------|-----------------|------------------|---|
| Metamizol | 1160 | 750 (64,7%) | 410 (35,3%) | Ja |
| Oxycodon | 492 | 474 (96,3%) | 18 (3,7%) | Nein |
| Tilidin | 319 | 151 (47,3%) | 168 (52,7%) | Nein |
| Paracetamol | 187 | 147 (78,6%) | 40 (21,4%) | Ja |
| Ibuprofen | 144 | 130 (90,3%) | 14 (9,7%) | Ja |
| Diclofenac | 108 | 95 (88,0%) | 13 (12,0%) | Ja |
| Tramadol | 107 | 35 (32,7%) | 72 (67,3%) | Ja |
| Piritramid | 71 | 62 (87,3%) | 9 (12,7%) | Nein |
| Etoricoxib | 68 | 68 (100%) | 0 | Ja |
| Tapentadol | 57 | 26 (45,6%) | 31 (54,4%) | Ja |
| Buprenorphin | 27 | 4 (14,8%) | 23 (85,2%) | Nein |
| Hydromorphon | 18 | 4 (22,2%) | 14 (77,8%) | Nein |

| | | | | |
|--------------|----|-----------|-----------|------|
| Sulfasalazin | 15 | 15 (100%) | 0 | Ja |
| Fentanyl | 13 | 9 (69,2%) | 4 (30,8%) | Nein |
| Meloxicam | 9 | 9 (100%) | 0 | Ja |
| Morphin | 6 | 6 (100%) | 0 | Ja |
| ASS | 4 | 0 | 4 (100%) | Ja |
| Celecoxib | 3 | 3 (100%) | 0 | Ja |

Am häufigsten wurde Metamizol mit insgesamt 1160 Tagen verordnet, was 39,0% aller dokumentierten Krankenhaustage aller Patienten überhaupt (n=2974) und 41,3% aller Tage, an denen speziell Analgetika, Antiphlogistika und Antirheumatika verordnet wurden, entspricht.

Die Opioide Oxycodon, Tramadol, Tilidin, Tapendatol, Hydromorphon, Piritramid, Morphin, Fentanyl und Buprenorphin wurden zusammen an insgesamt 1110 Krankenhaustagen angewendet und haben damit aus der Gruppe der Analgetika, Antiphlogistika und Antirheumatika einen Anteil von 39,5%. Auf die NSAR (ohne Metamizol) Paracetamol, Ibuprofen, Diclofenac, Acetylsalicylsäure, Etoricoxib, Sulfasalazin, Meloxicam und Celecoxib entfielen gemeinsam 538 Tage, was 19,0% aller Tage, an denen Analgetika, Antiphlogistika und Antirheumatika verordnet wurden, darstellt.

Die Dosierungen aller Opioide wurden mit Ausnahme von Tapentadol und Tramadol nicht ausgewertet. Für beide wurden keine Überdosierungen dokumentiert.

Tabelle 15 fasst zusammen, wie häufig eine Anwendung von NSAR bei einer eGFR 60-30ml/min pro 1,73m² stattfand.

Tabelle 15 – M01 Antiphlogistika, Antirheumatika: Gabe bei eGFR 60-30ml/min pro 1,73m²

| Wirkstoff | Gabe bei eGFR 60-30ml/min pro 1,73m ² [Tage] | Davon auf UNFCH | Davon auf KARDIO |
|--------------|---|-----------------|------------------|
| Ibuprofen | 91 (63,2%) | 77 (84,6%) | 14 (15,4%) |
| Diclofenac | 55 (50,9%) | 47 (85,5%) | 8 (14,5%) |
| Etoricoxib | 38 (55,9%) | 38 (100%) | 0 |
| Sulfasalazin | 4 (26,7%) | 4 (100%) | 0 |
| Meloxicam | 9 (100%) | 9 (100%) | 0 |
| Celecoxib | 2 (66,7%) | 2 (100%) | 0 |

Bei einer eGFR < 30ml/min pro 1,73m² wurden an jeweils 7 Tagen die beiden NSAR Diclofenac (6,5%) und Ibuprofen (4,9%) verordnet, wobei Ibuprofen ausschließlich

auf den unfallchirurgischen, Diclofenac an 5 Tagen auf den kardiologischen Stationen gegeben wurde. Paracetamol wurde an 23 Tagen bei einer eGFR < 30ml/min pro 1,73m² verschrieben (12,3%).

Bei Metamizol kam es an 16 Tagen zu einer Überdosierung aufgrund Nicht-Beachtung der exkretorischen Nierenfunktion (1,4%). Weiterhin wurde bei Metamizol an 9 Tagen (0,8%) die maximale Tagesdosis von 4000mg/Tag überschritten. Bei einem Patienten wurde eine Tagesdosis von insgesamt 8500mg Metamizol dokumentiert verabreicht. Grund war, dass Metamizol sowohl als Dauer- als auch Bedarfsmedikation verordnet und verabreicht wurde.

Zusammenfassend traten in der ATC-Gruppe der Analgetika, Antiphlogistika und Antirheumatika an 39 Tagen Überdosierungen aufgrund Nicht-Beachtung der exkretorischen Nierenfunktion auf (1,4% aller Tage, an denen diese Wirkstoffgruppe eingesetzt wurde). An 213 Tagen erfolgte die Anwendung von NSAR im Bereich eGFR < 60ml/min pro 1,73m². Dies entspricht 39,6% aller Tage, an denen NSAR (ohne Metamizol) verordnet wurden.

3.3.3. J01 – Antibiotika, systemisch

Systemisch wirksame Antibiotika, inklusive Metronidazol und Rifampicin, waren die am 9-häufigsten angewandte Wirkstoffgruppe. Insgesamt wurden sie an 1353 (45,5%) von 2974 Krankenhaustagen verordnet. Alle Antibiotika-Verordnungen entfielen auf 217 Patienten, d.h. 79,5% aller Patienten wurden mit einer durchschnittlichen Therapiedauer von 6,2 Tagen mit Antibiotika behandelt.

Tabelle 16 zeigt, mit welcher Häufigkeit welche Wirkstoffe zur Anwendung kamen und ob eine Berücksichtigung der Nierenfunktion jeweils grundsätzlich notwendig war. Eine Unterscheidung nach Darreichungsform (enterale vs. parenterale Applikation) erfolgt in dieser Darstellung nicht.

Tabelle 16 – J01 Antibiotika systemisch: Verordnungshäufigkeit

| Wirkstoff | Verordnungen [Tage] | Davon auf UNFCH | Davon auf KARDIO | Berücksichtigung der Nierenfunktion notwendig |
|--------------|---------------------|---------------------|------------------|---|
| Cefuroxim | 236 | 57 (24,2%) | 179 (75,8%) | Ja |
| Piperacillin | 183 | 58 (31,7%) | 125 (68,3%) | Ja |
| Tazobactam | 183 | analog Piperacillin | | Ja |

| | | | | |
|----------------|-----|-----------------|-------------|------|
| Ciprofloxacin | 138 | 34 (24,6%) | 104 (75,4%) | Ja |
| Cephazolin | 72 | 71 (98,6%) | 1 (1,4%) | Ja |
| Clarithromycin | 65 | 6 (9,2%) | 59 (90,8%) | Ja |
| Metronidazol | 56 | 0 | 56 (100%) | Nein |
| Ampicillin | 56 | 0 | 56 (100%) | Ja |
| Vancomycin | 46 | 0 | 46 (100%) | Ja |
| Sulbactam | 42 | 0 | 42 (100%) | Ja |
| Sultamicillin | 31 | 10 (32,3%) | 21 (67,7%) | Ja |
| Flucloxacillin | 30 | 0 | 30 (100%) | Ja |
| Moxifloxacin | 29 | 7 (24,1%) | 22 (75,9%) | Nein |
| Imipenem | 27 | 18 (66,7%) | 9 (33,3%) | Ja |
| Cilastatin | 27 | analog Imipenem | | Ja |
| Clindamycin | 25 | 5 (20,0%) | 20 (80,0%) | Nein |
| Rifampicin | 24 | 0 | 24 (100%) | Nein |
| Gentamicin | 17 | 0 | 17 (100%) | Ja |
| Meropenem | 17 | 17 (100%) | 0 | Ja |
| Linezolid | 15 | 15 (100%) | 0 | Nein |
| Cotrimoxazol | 13 | 3 (23,1%) | 10 (76,9%) | Ja |
| Ceftriaxon | 9 | 0 | 9 (100%) | Nein |
| Nitrofurantoin | 7 | 0 | 7 (100%) | Ja |
| Amoxicillin | 5 | 0 | 5 (100%) | Ja |
| Erythromycin | 1 | 0 | 1 (100%) | Ja |
| Fosfomycin | 1 | 0 | 1 (100%) | Ja |

Die Berücksichtigung der Nierenfunktion war grundsätzlich bei 20 der insgesamt 26 systemisch wirksamen Antibiotika notwendig (77%). Das Acylaminopenicillin Piperacillin wurde genauso oft eingesetzt wie Tazobactam, d.h. es wurde ausschließlich die Kombination aus beiden Wirkstoffen, jedoch nicht Piperacillin als Monosubstanz, eingesetzt.

Die Ergebnisse aller Wirkstoffe, bei denen die Berücksichtigung der Nierenfunktion notwendig war, sind in Tabelle 17 zusammengefasst.

Tabelle 17 – J01 Antibiotika systemisch: Überdosierung aufgrund Nierenfunktion

| Wirkstoff | Überdosierung: Nicht-Berücksichtigung Nierenfunktion [Tage] | Davon auf UNFCH | Davon auf KARDIO |
|-----------------------------|---|-----------------|------------------|
| Cefuroxim | 27 (11,4%) | 0 | 27 (100%) |
| Cephazolin | 31 (43,1%) | 31 (100%) | 0 |
| Piperacillin/ Tazobactam | 13 (7,1%) | 7 (53,8%) | 6 (46,2%) |
| Imipenem/ Cilastatin | 8 (29,6%) | 0 | 8 (100%) |

| | | | |
|-----------------------------|-----------|----------|----------|
| Meropenem | 5 (29,4%) | 5 (100%) | 0 |
| Nitrofurantoin ² | 2 (28,6%) | 0 | 2 (100%) |
| Amoxicillin | 2 (40,0%) | 0 | 2 (100%) |
| Sulbactam | 2 (4,8%) | 0 | 2 (100%) |
| Ampicillin | 2 (3,6%) | 0 | 2 (100%) |
| Cotrimoxazol | 1 (7,7%) | 0 | 1 (100%) |
| Clarithromycin | 1 (1,5%) | 0 | 1 (100%) |
| Ciprofloxacin | 1 (0,7%) | 1 (100%) | 0 |

² Nitrofurantoin ist bei jeglicher Einschränkung der Nierenfunktion kontraindiziert. Gemeint ist daher die Anwendung trotz renaler Kontraindikation.

Eine Loading-Dose wurde bei keinem der geprüften Wirkstoffe (Cefuroxim, Cephazolin, Clarithromycin, Cotrimoxazol, Amoxicillin und Ampicillin/ Sulbactam) verabreicht, sodass sich keine Änderungen hinsichtlich der Ergebnisse ergaben.

Eine Überdosierung aufgrund Nicht-Berücksichtigung der exkretorischen Nierenfunktion trat an insgesamt 114 Krankenhaustagen auf. Dies entspricht 8,4% aller Tage, an denen systemisch wirksame Antibiotika angewandt wurden. Bei den Antibiotika, die nicht an eine bestehende Nierenfunktionseinschränkung angepasst werden mussten, trat eine Überschreitung der maximalen Tagesdosis an insgesamt 2 Tagen auf (betroffener Wirkstoff: Moxifloxacin, verabreichte Tagesdosis 800mg auf unfallchirurgischen Stationen).

Unterdosierungen traten bei allen antibiotischen Wirkstoffen an 222 Tagen auf. Dies entspricht einem Anteil von 16,4% aller Tage, an denen systemische Antibiotika angewandt wurden. Unterdosierungen aufgrund von An-/ oder Absetzen sowie perioperative Antibiotika-Prophylaxen (Cefuroxim) sind hierbei bereits berücksichtigt. Flucloxacillin wurde an 17 (56,7%) Krankenhaustagen, an denen es angewendet wurde, zu niedrig dosiert. Flucloxacillin wurde in der Studie bei 3 Patienten eingesetzt, davon bei 2 in der Indikation Endokarditis (Standarddosierung insgesamt 12.000mg Flucloxacillin/ Tag). Nach manueller Überprüfung der Unterdosierungen des Cephalosporins Cefuroxim konnte an 12 Tagen eine perioperative Antibiotika-Prophylaxe festgestellt werden.

Die Auswertung zum Auftreten von Unterdosierungen bei systemischen Antibiotika ist in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18 – J01 Antibiotika systemisch: Unterdosierung

| Wirkstoff | Unterdosierung [Tage] | Davon auf UNFCH | Davon auf KARDIO |
|-------------------------|-----------------------|-----------------|------------------|
| Clarithromycin | 45 (69,2%) | 6 (13,3%) | 39 (86,7%) |
| Piperacillin/Tazobactam | 41 (22,4%) | 12 (29,3%) | 29 (70,7%) |
| Ciprofloxacin | 28 (20,3%) | 1 (3,6%) | 27 (96,4%) |
| Cefuroxim | 23 (9,7%) | 17 (73,9%) | 6 (26,1%) |
| Flucloxacillin | 17 (56,7%) | 17 (100%) | 0 |
| Sultamicillin | 11 (35,5%) | 6 (54,5%) | 5 (45,5%) |
| Imipenem/ Cilastatin | 7 (25,9%) | 7 (100%) | 0 |
| Cotrimoxazol | 1 (7,7%) | 0 | 1 (100%) |
| Erythromycin | 1 (100%) | 0 | 1 (100%) |

Wirkstoffe, bei denen keinerlei Fehldosierungen auftraten, d.h. weder eine Über- noch eine Unterdosierung, waren Rifampicin (insgesamt 24 Anwendungstage), Linezolid (insgesamt 15 Anwendungstage) und Clindamycin (insgesamt 25 Anwendungstage). Zusammen machen Rifampicin, Linezolid und Clindamycin 4,7% aller Antibiotika-Anwendungen aus.

3.3.4. C03 – Diuretika

Neun verschiedene Diuretika wurden im Studienzeitraum eingesetzt. Mit insgesamt 2847 Verordnungstagen waren Diuretika nach Antithrombotika die am häufigsten eingesetzte Wirkstoffgruppe. Im Mittel wurde jeder Patient jeden Tag mit einem Diuretikum behandelt. Mehr als die Hälfte der Verordnungen (58,3%) entfiel auf die beiden Schleifendiuretika Torasemid und Furosemid.

Die Verordnungshäufigkeit aller Diuretika ist zusammen mit der Angabe, ob eine Berücksichtigung der Nierenfunktion notwendig war, in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19 – C03 Diuretika: Verordnungshäufigkeit

| Wirkstoff | Verordnungen [Tage] | Davon auf UNFCH | Davon auf KARDIO | Berücksichtigung Nierenfunktion notwendig |
|--------------------------|---------------------|-----------------|------------------|---|
| Torasemid | 910 | 273 (30,0%) | 637 (70,0%) | Nein |
| Furosemid | 749 | 114 (15,2%) | 635 (84,8%) | Nein |
| Hydrochlorothiazid (HCT) | 599 | 265 (44,2%) | 334 (55,8%) | Ja |
| Spironolacton | 458 | 96 (21,0%) | 362 (79,0%) | Ja |
| Xipamid | 52 | 0 | 52 (100%) | Nein |
| Triamteren | 38 | 19 (50,0%) | 19 (50,0%) | Ja |

| | | | | |
|-----------|----|----------|-----------|----|
| Eplerenon | 25 | 0 | 25 (100%) | Ja |
| Amilorid | 6 | 6 (100%) | 0 | Ja |
| Indapamid | 4 | 4 (100%) | 0 | Ja |

Für das Thiazid-Diuretikum Hydrochlorothiazid (HCT), Indapamid, die Aldosteron-Antagonisten Spironolacton und Eplerenon sowie die Kalium-sparenden Diuretika Triamteren und Amilorid bestehen renale Kontraindikationen in Abhängigkeit der eGFR bzw. des Serum-Kreatinins. Wie Tabelle 20 zeigt, wurden alle betroffenen Diuretika mit Ausnahme von Xipamid und Amilorid trotz Kontraindikation eingesetzt.

Tabelle 20 – C03 Diuretika: Anwendung trotz renaler Kontraindikationen

| Wirkstoff | Anwendung trotz renaler Kontraindikation [Tage] | Davon auf UNFCH | Davon auf KARDIO |
|--------------------------|---|-----------------|------------------|
| Hydrochlorothiazid (HCT) | 71 (11,9%) | 21 (29,6%) | 50 (71,4%) |
| Spironolacton | 69 (15,1%) | 3 (4,3%) | 66 (95,7%) |
| Triamteren | 3 (7,9%) | 0 | 3 (100%) |
| Indapamid | 3 (75,0%) | 3 (100%) | 0 |
| Eplerenon | 2 (8,0%) | 0 | 2 (100%) |

Insgesamt wurden Diuretika an 148 Tagen trotz Gegenanzeige eingesetzt. Dies entspricht einem Anteil von 5,2% aller Tage, an denen Diuretika verordnet wurden.

3.3.5. Zusammenfassung

Medikationsfehler, das heißt die Summe aus Fehldosierungen (Über- oder Unterdosierungen, Überschreitung der maximalen Tagesdosis, Unterschreitung der minimal wirksamen Tagesdosis) und Anwendungen trotz bestehender renaler Kontraindikation traten an 1032 Krankenhaustagen, also 34,7% aller dokumentierten Tage, auf. Bezogen auf alle Studienteilnehmer bedeutet dies, dass es im Mittel alle 3 Tage während des Krankenhausaufenthaltes zu einem Medikationsfehler bei einem im Rahmen dieser Studie ausgewerteten Wirkstoffes kam. Davon entfiel der Großteil von 875 Tagen auf Fehldosierungen (29,4% aller Krankenhaustage), 157 Tage auf eine Anwendung trotz renaler Kontraindikation (5,3% aller Krankenhaustage).

339 aller Medikationsfehler fanden auf unfallchirurgischen, 693 auf kardiologischen Stationen statt. Wird die Anzahl der aufgetretenen Medikationsfehler zur Anzahl der Krankenhaustage ins Verhältnis gesetzt, so traten Medikationsfehler auf

kardiologischen Stationen mit 36,2% signifikant häufiger auf als auf unfallchirurgischen Stationen mit 32,1% aus allen Behandlungstagen ($p=0,028$).

Unterdosierungen traten über alle Wirkstoffgruppen hinweg an 453 Tagen und damit etwas häufiger auf als Überdosierungen, welche an 422 Tagen dokumentiert wurden. Dabei muss berücksichtigt werden, dass Unterdosierungen nur bei zwei der fünf ATC-Gruppen ausgewertet wurden: B01 – Antithrombotische Mittel und J01 – Antibiotika, systemisch inkl. Rifampicin und Metronidazol. In beiden Gruppen kam es im Studienzeitraum an 374 Tagen zu Überdosierungen. 150 Unterdosierungen traten auf unfallchirurgischen, 303 auf kardiologischen Stationen auf. Im Verhältnis zu den dokumentierten Krankenhaustagen traten Unterdosierungen auf kardiologischen Stationen mit 18,4% aller dokumentierten Krankenhaustage signifikant häufiger auf als auf unfallchirurgischen Stationen mit 14,2% aller Tage ($p=0,004$). Alle Ergebnisse sind in Abbildung 5 zusammengefasst.

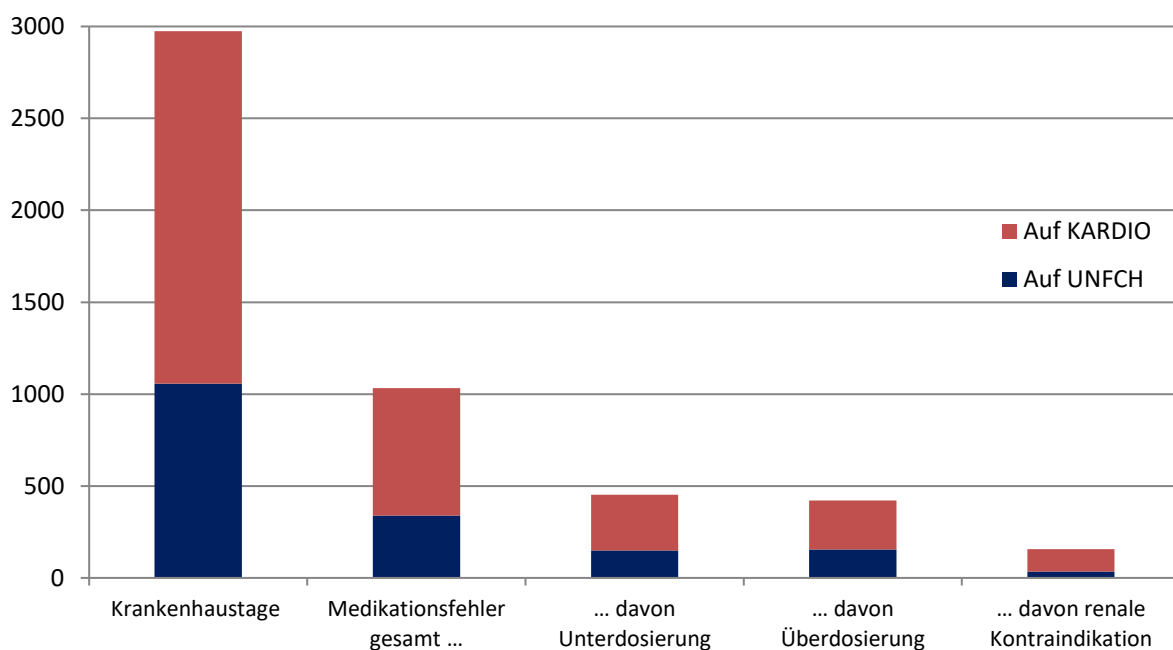


Abbildung 5 Zusammenfassung: Arten von Medikationsfehlern

- Krankenhaustage: Summe aller dokumentierten Krankenhaustage ($n = 2974$).
- Medikationsfehler gesamt: Summe aller Medikationsfehler ($n = 1032$).
- Unterdosierung abhängig und unabhängig von der exkretorischen Nierenfunktion ($n = 453$).
- Überdosierung abhängig und unabhängig von der exkretorischen Nierenfunktion ($n = 422$).
- Renale Kontraindikation: Anwendung trotz bestehender renaler Kontraindikation ($n = 157$).

3.4. Intervention aus ethischen Gründen

Insgesamt traten im Studienzeitraum zwei Fälle von schwerwiegenden Medikationsfehlern auf, welche eine Intervention aus ethischen Gründen erforderlich machten. In beiden Fällen beinhaltete die Intervention die Anwendung und Dosierung von Antikoagulantien. Bezogen auf die 273 Teilnehmer der Studie entspricht dies einem Patientenanteil von 0,7%.

3.4.1. Patientenfall 1

Fall 1 betraf einen 46-jährigen männlichen Patienten, 95 kg Körpergewicht, Zustand nach postthrombotischem Syndrom nach zweimaliger idiopathischer tiefer Beinvenenthrombose (TVT), zuletzt vor mehr als einem Jahr. Der Patient wurde aufgrund einer Entzündung am rechten Unterschenkel stationär auf eine der beiden unfallchirurgischen Stationen aufgenommen. Vorgeschichtlich handelte es sich hierbei um einen Arbeitsunfall, bei welchem eine schwere Holzplatte auf das Bein des Patienten gefallen war und dadurch ein großflächiges Hämatom verursacht hat, welches sich entzündete und operativ saniert werden musste. Nach der letzten idiopathischen TVT wurde von den damals behandelnden Angiologen gemäß dem damaligen Arztbrief Rivaroxaban gemäß Zulassung in einer Dosierung von 2x15mg für drei Wochen mit anschließender Reduktion auf 1x20mg angesetzt. Eine Re-Evaluation der Indikation zur Antikoagulation sollte spätestens nach einem Jahr erfolgen. Bei Aufnahme des Patienten zeigte sich folgende Aufnahmemedikation (alle Dosierungen in mg): Metamizol Tabletten 500-500-500-500, Torasemid Tabletten 10-0-0, Rivaroxaban Tabletten 20-0-20. Nach stationärer Aufnahme wurden zusätzlich angesetzt: Venlafaxin Retardtabletten 150-0-0, Kaliumchlorid Amp. 20mval-0-20mval, Cephazolin 2000-2000-2000, Tinzaparin nach Körpergewicht. Die bereits ambulant bestehende Medikation wurde ohne Änderungen fortgeführt. Zum Zeitpunkt der Aufnahme lag das Serum-Kreatinin bei 1,6mg/dL, die eGFR (CKD-EPI) betrug 52ml/min pro 1,73m².

Da bei stationärer Aufnahme erneut der Verdacht einer tiefen Beinvenenthrombose bestand, wurde vom aufnehmenden Arzt das niedermolekulare Heparin Tinzaparin in therapeutischer Dosierung angesetzt. Dabei wurde nicht erkannt, dass bereits das direkte orale Antikoagulans Rivaroxaban in therapeutischer Dosierung eingenommen wurde. Die Anwendung von Rivaroxaban zusammen mit einem anderen

Antikoagulans ist laut Fachinformation aufgrund der additiven Blutungsneigung kontraindiziert. Zudem ist Rivaroxaban mit 2x20mg/ Tag deutlich überdosiert. Die maximale Dosis in der Indikation Prävention von TVT und Lungenembolie liegt bei 1x20mg/ Tag. Aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion des Patienten hätte zudem eine Dosisreduktion auf 1x15mg/ Tag diskutiert werden können. Die Kombination aus Tinzaparin in therapeutischer Gabe und Überdosierung von Rivaroxaban 2x20mg/ Tag ist bis zur pharmazeutischen Intervention fortgeführt worden.

Da sich der Verdacht auf eine TVT nicht bestätigte, wurde von der durchführenden Apothekerin empfohlen, Tinzaparin abzusetzen und die Dosierung von Rivaroxaban auf die Erhaltungsdosis von maximal 1x20mg/ Tag zu reduzieren. Da die letzte bestätigte TVT zudem bereits > 1 Jahr zurück lag und in dieser Zeit keine Re-Evaluation der Indikation zur Antikoagulation erfolgt war, wurde ein angiologisches Konsil empfohlen, um zu prüfen, ob die Therapie fortgeführt werden soll. Alle Empfehlungen wurden angenommen und umgesetzt.

Wie retrospektiv evaluiert werden konnte, ist der Medikationsfehler bei Umstellung der Dosierung von 2x15mg/ Tag auf 1x20mg/ Tag entstanden. Obwohl der Patient in der Zwischenzeit sowohl in hausärztlicher Betreuung als auch in einer anderen Klinik stationär behandelt wurde, ist der Fehler bis zur pharmazeutischen Intervention nicht aufgefallen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Grund der Aufnahme (großflächiges, entzündetes Hämatom mit der Indikation zur operativen Sanierung) in Zusammenhang mit der Einnahme der doppelten maximalen Tagesdosis Rivaroxaban stand.

3.4.2. Patientenfall 2

Bei Fall 2 handelte es sich um einen 89-jährigen männlichen Patienten mit 72 kg Körpergewicht, der ebenfalls auf einer unfallchirurgischen Station behandelt wurde. Die Aufnahme erfolgte aufgrund eines Sturzes im häuslichen Umfeld, in der Folge wurde eine pertrochantäre Femurfraktur rechts festgestellt mit der Indikation zur operativen Versorgung. Bei Aufnahme waren die Nierenfunktionswerte dem Alter entsprechend normal. Postoperativ entwickelte sich jedoch eine Harnwegsinfektion mit akuter Verschlechterung der exkretorischen Nierenfunktion. Das Serum-Kreatinin stieg innerhalb weniger Tage von 0,8mg/dL auf 5,6mg/dL an, die eGFR sank von

ursprünglich 76 ml/min pro 1,73m² auf 8 ml/min pro 1,73m². Diese Verschlechterung vollzog sich schrittweise über mehrere Tage, wobei zwischendurch ein Monitoring der Nierenfunktion mit Werten für die eGFR von 33 bzw. 11 ml/min pro 1,73m² durchgeführt wurde. Die Arzneimitteltherapie setzte sich zu diesem Zeitpunkt aus insgesamt 13 Wirkstoffen sowie zwei weiteren Wirkstoffen als Bedarfsmedikation zusammen. Sie stellte sich wie folgt dar (alle Dosierungen in mg): Candesartan Tabletten 32-0-0, Hydrochlorothiazid Tabletten 12,5-0-0, Clopidogrel Tabletten 75-0-0, Pentoxifyllin Retardtabletten 600-0-0, Glimepirid Tabletten 3-0-0, Metoprolol Retardtabletten 47,5-0-0, Simvastatin Tabletten 0-0-40, Ibuprofen Tabletten 600-600-600, Tilidin/ Naloxon Retardkapseln 50/4-0-50/4, Pantoprazol magensaftresistente Tabletten 40-0-0, Enoxaparin Fertigspritze 0-0-40, Ciprofloxacin Tabletten 500-0-500. Melperon und Zolpidem waren als Bedarfsmedikation verordnet.

Die Verschlechterung der exkretorischen Nierenfunktion wurde über insgesamt mindestens 4 Tage hinweg nicht erkannt, es wurden keine Änderungen der Arzneimitteltherapie durchgeführt. Die durchführende Apothekerin wies die Ärzte auf die sich rapide verschlechternde exkretorische Nierenfunktion und die Konsequenzen für die Arzneimitteltherapie hin. Problematisch in der langen Liste der Medikamente waren aus pharmazeutischer Sicht insbesondere das niedermolekulare Heparin Enoxaparin, für welches eine Dosisreduktion auf 50% der Ausgangsdosis notwendig war. Zusätzlich wurde empfohlen, die Dosierung des Antibiotikums Ciprofloxacin auf 50% zu reduzieren. Das Diuretikum Hydrochlorothiazid ist kontraindiziert bei einer $KrCl < 30 \text{ ml/min}$, sodass ebenso wie für das NSAR Ibuprofen eine Einnahmepause angeraten wurde.

Im Anschluss an die pharmazeutische Intervention wurde ein nephrologisches Konsil angeordnet. Dieses bestätigte die empfohlenen Maßnahmen, zusätzlich wurde Candesartan bis zur Besserung der Nierenfunktion pausiert.

3.5. Übertragungsfehler

Während der Datenerhebung führten Übertragungsfehler, welche aufgrund einer manuellen Übertragung bzw. Fortführung der Arzneimittelverordnung in der Patientenakte auftraten (z.B. Übertragung auf ein neues Kurvenblatt am Ende eines Verordnungsblattes), regelmäßig zu Rücksprachen mit dem Stationspersonal. Die Folge war ein erheblicher Mehraufwand im Rahmen der Studiendokumentation. Um

das Ausmaß dieser Problematik darzustellen, wurden zusätzlich Übertragungsfehler dokumentiert, auch wenn dies nicht Bestandteil der ursprünglichen Studienplanung war.

Wurde bei der Datenerhebung ein Übertragungsfehler von der durchführenden Apothekerin erkannt, wurde dies in Form einer mündlichen Rücksprache an das Stationspersonal kommuniziert. Dadurch konnte zum einen festgestellt werden, ob tatsächlich ein Übertragungsfehler vorlag. Zum anderen sollte im persönlichen Gespräch sichergestellt werden, dass der Fehler zeitnah behoben wird, um die Ergebnisse der Studie nicht zu beeinflussen. In der Regel erfolgte die Rücksprache mit den Pflegekräften, in weniger eindeutigen oder komplizierteren Fällen auch mit den behandelnden Ärztinnen und Ärzten.

Es wurden 6 verschiedene Arten von Übertragungsfehlern definiert:

1. Zu hohe Dosis übertragen
2. Zu niedrige Dosis übertragen
3. Bereits abgesetztes Arzneimittel übertragen
4. Verordnetes Arzneimittel nicht übertragen
5. Anderen als verordneten Wirkstoff übertragen (Angeordneter Wirkstoff wird nicht gegeben)
6. Wirkstoff falsch übertragen (Gabe eines nicht angeordneten Arzneimittels)

Insgesamt wurden an 586 Tagen Übertragungsfehler dokumentiert. Dies entspricht 19,7% aller Krankenhaustage. Die Ergebnisse sind aufgeschlüsselt nach Art des Übertragungsfehlers in Abbildung 6 dargestellt.

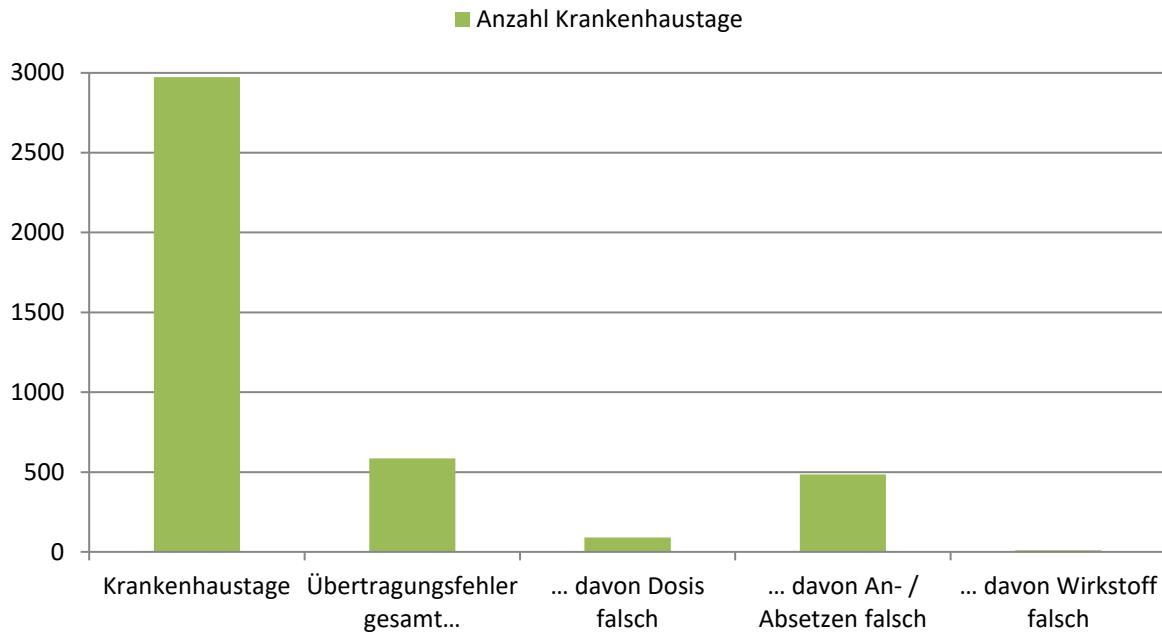


Abbildung 6 Zusammenfassung aufgetretener Übertragungsfehler

- Krankenhaustage: Summe aller dokumentierten Krankenhaustage (n = 2974).
- Übertragungsfehler gesamt: Summe aller dokumentierten Übertragungsfehler (n = 586).
- Dosis falsch: Übertragung einer zu niedrigen (n = 54) bzw. zu hohen (n = 37) Dosis.
- An-/ Absetzen falsch: Es wurde ein bereits abgesetztes Arzneimittel übertragen (n = 127) bzw. ein angesetztes Arzneimittel nicht übertragen und somit nicht gegeben (n = 359).
- Wirkstoff falsch: Ein anderer als der verordnete Wirkstoff wurde übertragen und gegeben (n = 9).

55 verschiedene Wirkstoffe waren von den Übertragungsfehlern betroffen. Der überwiegende Teil hiervon, insgesamt 47 Wirkstoffe (85,5%), wurden systemisch, lediglich 8 Wirkstoffe (14,5%) lokal angewandt. Unter „lokal wirksame Wirkstoffe“ fielen insbesondere Präparate, welche die Patienten selbst einnahmen. Von den 8 Arzneiformen zur überwiegend lokalen Anwendung waren sechs Inhalativa, ein Ophthalmikum und ein Rhinologikum.

Wie Tabelle 21 zeigt, finden sich unter den am häufigsten betroffenen Wirkstoffen insbesondere Inhalativa, die i.d.R. am Patientenbett platziert und dort ohne pflegerische Aufsicht selbstständig von den Patienten angewandt wurden. Alle Inhalativa zusammen sind für 22,2% aller Übertragungsfehler verantwortlich (n=127).

Tabelle 21 – Übertragungsfehler: Am häufigsten betroffene Wirkstoffe

| Wirkstoff | Art des Fehlers | Anzahl Tage | Anwendungsart |
|--------------------------|---------------------------------|-------------|---------------|
| Salbutamol | verordnetes AM nicht übertragen | 51 (8,7%) | lokal |
| Lactulose | verordnetes AM nicht übertragen | 40 (6,8%) | systemisch |
| Ipratropium | verordnetes AM nicht übertragen | 37 (6,3%) | lokal |
| Doxazosin | abgesetztes AM übertragen | 26 (4,4%) | systemisch |
| Ramipril | verordnetes AM nicht übertragen | 22 (3,8%) | systemisch |
| Prednisolon | abgesetztes AM übertragen | 17 (2,9%) | systemisch |
| Gentamicin (Augensalbe) | verordnetes AM nicht übertragen | 16 (2,7%) | lokal |
| Pantoprazol | verordnetes AM nicht übertragen | 16 (2,7%) | systemisch |
| Ambroxol | verordnetes AM nicht übertragen | 14 (2,4%) | systemisch |
| Cefuroxim | verordnetes AM nicht übertragen | 14 (2,4%) | systemisch |
| Fluticason | verordnetes AM nicht übertragen | 14 (2,4%) | lokal |
| Hydrochlorothiazid (HCT) | abgesetztes AM übertragen | 14 (2,4%) | systemisch |
| Salmeterol | verordnetes AM nicht übertragen | 14 (2,4%) | lokal |

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Prävalenz einer eingeschränkten exkretorischen Nierenfunktion, definiert als eGFR (CKD-EPI) $< 60 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$, betrug über beide Fachabteilungen hinweg 30,8%. Auf den unfallchirurgischen Stationen war sie mit 19,4% signifikant niedriger als auf den kardiologischen Stationen mit 44,1% ($p < 0,001$). Die eGFR lag bei allen Patienten im Mittel bei $45,8 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$. Sie schwankte während des Krankenhausaufenthaltes bei jedem Patienten um durchschnittlich $16,7 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$.

Für die Bewertung der Arzneimitteltherapie wurden 273 Patienten aus zwei unfallchirurgischen und zwei kardiologischen Stationen eingeschlossen. Die Arzneimitteltherapie wurde an insgesamt 2974 Krankenhaustagen prospektiv dokumentiert. Für die Auswertung wurden 5 ATC-Gruppen mit insgesamt 66

Wirkstoffen ausgewählt. Dies entspricht 23,0% aller im Studienzeitraum verordneten Wirkstoffe. Die Nierenfunktion musste bei 104 Wirkstoffen (36,2%) grundsätzlich berücksichtigt werden.

Pro Tag nahm jeder Patient im Mittel 14 verschiedene Wirkstoffe ein.

Medikationsfehler traten an 1032 (34,7%) aller dokumentierten Krankenhaustage auf. Im Mittel kam es damit alle 3 Tage während des Krankenhausaufenthaltes zu einem Medikationsfehler bei einem im Rahmen dieser Studie ausgewerteten Wirkstoff. Betrachtet man die mittlere Verweildauer mit 10,3 (Kardiologie) bzw. 12,3 Tagen (Unfallchirurgie), erhielt jeder Patient drei bzw. vier Mal während des Krankenhausaufenthaltes ein nicht adäquat verordnetes Medikament. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die tatsächliche Zahl an Medikationsfehlern vermutlich noch höher liegt, da einerseits nur etwa ein Viertel aller im Studienzeitraum verordneten Wirkstoffe ausgewertet wurden, andererseits nur zwei Arten von Medikationsfehlern betrachtet wurden: Fehldosierungen sowie Anwendung trotz renaler Kontraindikation. Übertragungsfehler, die als Nebenprodukt der Datenerhebung dokumentiert wurden und nicht Bestandteil der ursprünglichen Fragestellung der Studie waren, sind hierbei nicht berücksichtigt.

Medikationsfehler allgemein als auch Unterdosierungen im speziellen traten signifikant häufiger auf kardiologischen als auf unfallchirurgischen Stationen auf.

Während der Datenerhebung war zweimal eine Intervention aus ethischen Gründen erforderlich, da das Risiko für auftretende Nebenwirkungen von der durchführenden Apothekerin als sehr hoch eingeschätzt wurde. In beiden Fällen waren Antikoagulantien beteiligt (Rivaroxaban und Enoxaparin).

4.2. Interpretationen der Ergebnisse

4.2.1. Arzneimitteltherapie allgemein

Als Einschlusskriterium wurde eine eingeschränkte exkretorische Nierenfunktion über eine $eGFR < 60 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$ definiert. Dieser Wert wurde bewusst gewählt, da er die Grenze darstellt, ab welcher die Dosis von Arzneimitteln, die vorwiegend renal eliminiert werden, angepasst oder die Arzneimittelanwendung insgesamt kritisch evaluiert werden muss [1, 39].

Der Anteil der Wirkstoffe, bei denen eine Berücksichtigung der Nierenfunktion grundsätzlich notwendig war, war in der vorliegende Studie besonders hoch und mit 36,2% auch deutlich höher als in vergleichbaren Studien [21, 39, 41, 42]. Damit scheint die exkretorische Nierenfunktion bei der Auswahl der Wirkstoffe keine Rolle gespielt zu haben. Ein Ausweichen auf Wirkstoffe, die weniger oder nicht renal eliminiert werden, fand im Rahmen der Studie nicht statt.

Unterdosierungen wurden nur bei zwei der fünf ATC-Gruppen ausgewertet: B01 – Antithrombotische Mittel und J01 – Antibiotika, systemisch inklusive Rifampicin und Metronidazol. Grund hierfür war, dass nur bei diesen ATC-Gruppen eine pharmazeutisch sinnvolle Definition von Mindestdosierungen möglich war. Dennoch traten Unterdosierungen über alle Wirkstoffgruppen hinweg häufiger auf als Überdosierungen. Damit sind Unterdosierung bei Antithrombotika und Antibiotika bei Patienten mit eingeschränkter exkretorischer Nierenfunktion im klinischen Alltag ein größeres Problem als Überdosierungen. Auch wenn Unterdosierungen statistisch signifikant häufiger auf kardiologischen als auf unfallchirurgischen Stationen auftraten, ist dieser Unterschied nur von untergeordneter klinischer Relevanz: aus pharmazeutischer Sicht handelt es sich um ein fachübergreifendes Geschehen, für das somit auch fachübergreifend Vermeidungsstrategien gesucht werden müssen.

Dieses Ergebnis ist überraschend. Wie in der Einleitung unter 1.3 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** erläutert, stehen bei der Betrachtung der Arzneimitteltherapie bei eingeschränkter Nierenfunktion in der Regel Überdosierungen und die Vermeidung von Toxizitäten im Vordergrund [21, 43, 45, 94]. Eine mögliche Erklärung für das vorliegende Studienergebnis ist, dass die behandelnden Ärztinnen und Ärzte aufgrund der Niereninsuffizienz Bedenken oder Ängste im Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapie hatten oder die notwendige Dosis als subjektiv zu hoch empfunden haben, ohne objektive Quellen zu Rate zu ziehen. Eine weitere Möglichkeit ist, dass sich eine zu Beginn des Aufenthaltes verminderte Nierenfunktion im weiteren Verlauf gebessert hat, die anfangs niedriger gewählten Wirkstoffdosierungen jedoch nicht daran angepasst wurden, wodurch es im Verlauf zu Unterdosierungen kam. Einen weiteren Erklärungsansatz liefert eine 2001 am Institut für Klinische Pharmakologie der Universität Hannover durchgeführte Studie, die das Wissen von Stationsärztinnen und -ärzten zur Dosierung von 17 häufig verschriebenen Arzneimitteln ermittelte. Nur 78% der angegebenen

Dosierungen befanden sich innerhalb des therapeutischen Bereichs, während 15% Unter- und 7% Überdosierungen darstellten [95]. Dies zeigt, dass Ärztinnen und Ärzte im klinischen Alltag eher zu niedrigen Dosierungen greifen und diese für adäquat halten.

Jeder Patient nahm während der vorliegenden Studie im Mittel 14 verschiedene Wirkstoffe ein, das heißt bei jedem Studienteilnehmer lag eine umfangreiche Polymedikation vor. Verschreibungskaskaden, leitliniengerechte Therapien und Selbstmedikation führen bei multimorbiden Patienten oft zu Polymedikation [96]. Diese ist grundsätzlich definiert als die Einnahme mehrerer Arzneimittel in der Dauertherapie, wobei jedoch bislang kein einheitlicher Grenzwert festgelegt wurde, ab wie vielen verschiedenen Wirkstoffen man von einer Polymedikation spricht [96, 97]. Meist wird in der Literatur die regelmäßige Einnahme von 3 bzw. 5 Arzneimitteln genannt. Für Deutschland bedeutet dies konkret, dass mindestens 30% bis 40% aller Bundesbürgerinnen und -bürger über 65 Jahre von Polymedikation betroffen sind, da dies den Anteil derer darstellt, die mindestens 4 Arzneimittel dauerhaft einnehmen [97]. Die langfristigen Folgen sind ein erhöhtes Risiko für Wechselwirkungen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die sich gegenseitig addieren können [98]. Je mehr Wirkstoffe gleichzeitig in der Dauertherapie eingenommen werden müssen, desto geringer ist zudem die Therapieadhärenz. Weitere Faktoren, die mit der Anzahl der eingenommenen Arzneimittel assoziiert werden, sind Stürze und kognitive Einschränkungen wie Delir oder Demenz [98]. Nach Angaben der ABDA, Bundesvereinigung Deutscher Apothekenverbände, sind pro Jahr etwa 16.000 bis 25.000 Todesfälle in Deutschland mit Polymedikation assoziiert [96]. Der Umfang der Medikation bei den im Rahmen der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten kann aus pharmazeutischer Sicht als bedenklich eingestuft werden, da die gesamten Risiken und Nebenwirkungen nur schwer überblickt werden können.

Im Rahmen der Diskussion sollen die Ergebnisse der beiden ATC-Gruppen B01 – Antithrombotika und J01 – Antibiotika, systemisch inklusive Rifampicin und Metronidazol besonders betrachtet werden. Hintergrund ist das aus pharmazeutischer Sicht hohe Nebenwirkungspotential, das beide Wirkstoffgruppen bei unsachgemäßer Anwendung sowohl für den einzelnen Patienten als auch darüber hinaus bergen.

Antikoagulantien und Antithrombotika werden vom amerikanischen Institute for Safe Medication Practices (ISMP) zu den „high-alert medications“ im Krankenhaus gezählt [99]. Gemäß der Definition des ISMP werden hierzu Wirkstoffgruppen gezählt, die eine besonders hohe Patientengefährdung zur Folge haben, wenn sie falsch angewendet werden. Um Medikationsfehler bei diesen Wirkstoffgruppen zu vermeiden, empfiehlt das ISMP, spezielle Verfahrensanweisungen für den Umgang mit diesen Wirkstoffen zu entwickeln (z.B. Verbesserung der verfügbaren Informationen zu diesen Wirkstoffen).

Der sachgerechten Anwendung von Antibiotika zur Vermeidung von Resistenzentwicklungen kommt durch eine Änderung des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) und im Rahmen von Bemühungen zum Antibiotic Stewardship (ABS) eine besondere Bedeutung zu. Gemäß der AWMF-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ haben ABS-Programme das Ziel, die „[...] Qualität der Verordnung von Antiinfektiva bzgl. Auswahl der Substanzen, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer kontinuierlich zu verbessern [...]“ [100].

Weiterhin zählen beide Wirkstoffgruppen in der Literatur zu denjenigen, bei denen Medikationsfehler im Krankenhaus häufig auftreten. Ein 2003 publizierter Review ermittelte, dass im Median bei 1,8% (range 1,3-7,8%) aller Patienten vermeidbare Medikationsfehler im Krankenhaus auftreten [101]. Antithrombotika waren dabei die vierthäufigste Arzneimittelgruppe, für die vermeidbare Medikationsfehler berichtet wurden, gefolgt von Antibiotika wie Penicillinen und Cephalosporinen. Dosierungsfehler waren am häufigsten und traten im Median in 22,4% (range 7,9-29,6%) der Fälle auf. Werden vergessene Dosierungen, die in dem Review eine extra Fehlerkategorie bildeten, mit eingerechnet, erhöht sich der Anteil an Fehldosierungen auf 28,5%. Eine Unterscheidung zwischen Über- und Unterdosierung fand in der genannten Arbeit nicht statt. Für die Antikoagulantien Heparin und Warfarin wurden ausschließlich Überdosierungen und damit verbundene Blutungsereignisse berichtet.

4.2.2. B01 – Antithrombotische Mittel

Überdosierungen traten in der durchgeführten Studie bei antithrombotischen Mitteln einschließlich Enoxaparin etwas häufiger auf als Unterdosierungen (260 bzw. 231

Krankenhaustage), jedoch kann der Unterschied zwischen Über- und Unterdosierungen als gering bezeichnet werden. Damit traten Dosierungsfehler bei Antithrombotika bei mehr als jeder 10. Gabe auf. Mehr als die Hälfte davon (51,7%) entfiel auf den Wirkstoff Enoxaparin.

Die Anwendung parenteraler Antikoagulantien erfolgte mehr als 10-mal so häufig wie die Anwendung oraler Antikoagulantien. Da Phenprocoumon im Studienzeitraum das führende orale Antikoagulans war, kann eine mögliche Erklärung hierfür die bessere Steuerbarkeit der Blutgerinnung während des stationären Aufenthaltes durch kurzwirksame parenterale Antikoagulantien sein. Die oral verfügbaren direkten oralen Antikoagulantien Rivaroxaban, Apixaban und Dabigatran spielten zum Studienzeitpunkt mit zusammen 178 Verordnungstagen nur eine untergeordnete Rolle.

Eine an einem amerikanischen Krankenhaus durchgeführte Studie untersuchte speziell das Auftreten von Medikationsfehlern im Zusammenhang mit Antithrombotika [102]. In dem 3,5-jährigen Studienzeitraum traten 130 (7,2%) Medikationsfehler im Zusammenhang mit Antithrombotika auf. 67% davon betrafen eine therapeutische, 33% eine prophylaktische Indikation. Falsche Dosierungen traten über alle Wirkstoffe hinweg in 10, also 7,7% der Fälle auf. Dabei muss angemerkt werden, dass in der amerikanischen Erhebung eine falsche Infusionsrate ebenso wie die Verabreichung einer zusätzlichen, nicht indizierten Dosis oder das Vergessen einer Dosis jeweils separate Fehlerarten darstellten. Werden alle diese Kategorien, die letztlich alle zu einer falschen Tagesdosis führen, zusammengezählt, traten Fehldosierungen in 77, also 59,2% aller Fälle und damit am häufigsten auf. In 10 Fällen führten die Medikationsfehler zu einem Schaden für die Patienten, davon verlängerte sich der stationäre Aufenthalt in 2 Fällen, in 8 war medizinisches Eingreifen notwendig. Mit Ausnahme der Kategorie „Dosis vergessen“ ist nicht bekannt, inwieweit es sich bei den Dosierungsfehlern um Unter- oder Überdosierungen handelte. Insgesamt traten Medikationsfehlern in der zitierten Studie jedoch weitaus seltener auf, als dies in der vorliegenden Studie der Fall war.

In der vorliegenden Studie zeigte sich bei der manuellen Überprüfung der Enoxaparin-Überdosierungen in prophylaktischer Indikation, dass es sich in zwei Drittel der ursprünglich 436 Fälle um eine Überbrückungstherapie einer oralen Antikoagulationstherapie (Bridging) handelte. Diese nachträgliche Korrektur war

notwendig, obwohl alle dokumentierten medizinischen Diagnosen in die Auswertung mit einfließen. Diese große Abweichung zwischen den tatsächlichen Überdosierungen bei prophylaktischer Gabe und den gegenüber einer venösen Thromboembolie-Prophylaxe höheren Bridging-Dosierungen zeigt die mangelnde Dokumentation relevanter Diagnosen im klinischen Alltag (siehe auch 4.2.7). Offensichtlich lag bei den betroffenen Patienten eine Indikation für eine orale Antikoagulation vor, die sich jedoch nicht bei den kodierten Diagnosen wiederfand.

Die Zahl der Unterdosierungen in therapeutischer Indikation kann bei Enoxaparin zumindest teilweise dadurch erklärt werden, dass bei einigen Patienten aufgrund einer individuellen ärztlichen Einschätzung eine Dosisreduktion der zum Studienzeitpunkt in der Fachinformation empfohlenen Dosierung von 2x1mg/kg Körpergewicht pro Tag stattfand. Dass eine Dosisreduktion auf Basis einer patientenindividuellen Risikobewertung (Thrombose- vs. Blutungsrisiko) bei therapeutischer Antikoagulation mit Enoxaparin möglich ist, zeigt eine im Frühjahr 2017 durchgeführte EU-weite Harmonisierung der Produktinformationen zu Enoxaparin. Demnach beinhaltet die Zulassung in anderen EU-Staaten auch bisher schon eine reduzierte Dosierung von 1x1,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag zusätzlich zu der in Deutschland bis dahin ausschließlich zugelassenen Dosierung von 2x1mg/kg Körpergewicht pro Tag. Seit dem Frühjahr 2017 sind in Deutschland beide Dosierungen zugelassen [85].

Für den Vitamin K Antagonisten Phenprocoumon gilt eine manifeste Niereninsuffizienz formal als Kontraindikation [87]. Im Rahmen der Studie wurde jede 5. Phenprocoumon-Dosis an Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (eGFR < 30ml/min pro 1,73m²) verabreicht. Dabei ist der Einsatz von Vitamin K Antagonisten bei schwerer Niereninsuffizienz nicht nur aus rechtlicher Sicht kritisch zu beurteilen. Die beiden häufig eingesetzten Vitamin K Antagonisten Phenprocoumon als auch Warfarin werden vorwiegend extra-renal ausgeschieden. Während Warfarin jedoch vollständig über hepatische CYP-Enzyme metabolisiert und eliminiert wird, wird Phenprocoumon zu 15% unverändert renal ausgeschieden [103, 104]. Anders als aufgrund der hauptsächlich extra-renalen Elimination zu erwarten wäre, konnte für Warfarin gezeigt werden, dass die Sensitivität gegenüber Warfarin mit sinkender GFR steigt und bereits bei einer eGFR < 60ml/min pro 1,73m² signifikant niedrigere Dosierungen für eine adäquate Einstellung der

Gerinnungsparameter notwendig sind, als dies bei Patienten ohne Einschränkung der Nierenfunktion der Fall ist [105]. Eine Erklärung hierfür kann der Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf nicht-renale Stoffwechselwege sein, siehe auch 1.3. Zudem konnte für Phenprocoumon gezeigt werden, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion einen Risikofaktor für blutungsbedingte Hospitalisierungen unter einer laufenden Phenprocoumon-Therapie darstellt [106]. Somit sollte eine Therapie mit Vitamin K Antagonisten bei eingeschränkter Nierenfunktion nur unter einer dokumentierten und nachvollziehbaren Nutzen-Risiko Abwägung erfolgen und einer engmaschigen Kontrolle sowohl der Nierenfunktion als auch der Gerinnungsparameter unterliegen. Da im Rahmen der Studie weder gerinnungsrelevante Labordaten noch Outcomes erhoben wurden, kann keine Aussage darüber gemacht werden, inwieweit die Anwendung von Phenprocoumon bei einer $eGFR < 30\text{ml/min pro } 1,73\text{m}^2$ zu einer Zunahme von Blutungen geführt hat. Die Anordnung von Phenprocoumon erfolgte annähernd doppelt so häufig wie die Anwendung aller direkten oralen Antikoagulantien (Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban) zusammen.

4.2.3. J01 – Antibiotika, systemisch

Gemäß der S3 Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ sind adäquate Antibiotika-Dosierungen wichtige Voraussetzung für eine wirksame, sichere und verträgliche Antibiotika-Anwendung [100].

79,5% aller Patienten wurden mindestens oder mehr als die Hälfte ihres Krankenhausaufenthaltes mit systemisch wirksamen Antibiotika behandelt. Antibiotika wurden damit häufiger verordnet als in vergleichbaren Studien aus der Literatur: In einer Studie an einem Krankenhaus in Jerusalem erhielten im Mittel 62% aller Patienten auf chirurgischen und internistischen Stationen eine Antibiotika-Therapie während ihres Krankenhausaufenthaltes [107].

Medikationsfehler (Überdosierungen, Überschreitung der maximalen Tagesdosis, Unterdosierungen) traten an 338 der 1353 Behandlungstage auf, somit war jede vierte Antibiotika-Gabe fehlerhaft (25,0%). Dabei waren Unterdosierungen mit 222 Krankenhaustagen fast doppelt so häufig wie Überdosierungen mit 114 Krankenhaustagen. Damit stellt eine Unterdosierung von Antibiotika mit möglichen Folgen wie Therapieversagen und Resistenzbildung in der vorliegenden Studie ein

größeres Problem dar als Nebenwirkungen aufgrund einer Wirkstoffkumulation. Aufgrund der potentiellen, über den individuellen Patienten hinausgehenden Kollateralschäden einer Antibiotika-Unterdosierung muss dieses Ergebnis als dramatisch bezeichnet werden.

Eine qualitative Auswertung von 240 Medikationsfehlern, die während einer Studie an einem amerikanischen Krankenhaus der Maximalversorgung erhoben wurden, zeigt die potentiellen Risiken einer Antibiotika-Unterdosierung: in 95 Fällen (39,6%) kam es zu manifesten, arzneimittelbedingten und vermeidbaren unerwünschten Ereignissen. Die Mehrzahl, konkret 28 Fälle (29,5%), waren auf unkontrollierbare Infektionen aufgrund einer Unterdosierung von Antiinfektiva zurückzuführen [108]. In derselben Studie waren Antiinfektiva mit 41,7% die Arzneimittelgruppe mit den meisten Medikationsfehlern, wobei der Großteil auf Cephalosporine, gefolgt von Vancomycin und Penicilline, zurückzuführen war. In einer Studie an einem deutschen Universitätsklinikum zur Optimierung der Antibiotika-Therapie durch pharmazeutische Visiten machten Empfehlungen zur Dosisoptimierung 10% aller Interventionen aus und traten damit nach Empfehlungen zu einem Absetzen der Therapie und zur Wirkstoffauswahl am dritthäufigsten auf [109]. Ob bezüglich der Dosisempfehlungen Über- oder Unterdosierungen auftraten wurde nicht berichtet.

Wie die bereits genannte Studie an einem israelischen Universitätskrankenhaus zeigte, erhielten Patienten mit einem Serum-Kreatinin $> 1,3\text{mg/dl}$ signifikant häufiger nicht-adäquate Antibiotika-Verordnungen als Patienten mit einem Serum-Kreatinin $\leq 1,3\text{mg/dl}$ [107].

Bemerkenswert ist, dass offensichtlich Unterdosierung von Antibiotika im stationären Bereich noch nicht ausreichend erkannt zu sein scheint. Der Schwerpunkt der Literatur untersucht die Problematik bei Vorliegen einer Adipositas oder bei Patienten auf Intensivstationen, bei denen eine renale Hyperfiltration vorliegt oder ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren zum Einsatz kommt [110-112].

Alarmierend an den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist, dass kein einziger Patient zu Beginn der antibiotischen Therapie eine Loading-Dose erhielt. Da durch die verminderte Ausscheidung vorwiegend renal eliminierten Antibiotika die Halbwertszeit steigt, verlängert sich ohne Loading-Dose auch die Zeit bis zum Erreichen der steady-state Konzentration. Gerade zu Therapiebeginn kann das Unterschreiten einer wirksamen Antibiotika-Konzentration jedoch bereits zur

Selektion resistenter Bakterienstämme beitragen [113]. Gemäß dem mathematischen Model von Lipsitch und Levin stellen Antibiotikadosierungen, unter denen zwar eine gewisse, jedoch keine maximale Tötung bakterieller Organismen stattfindet, das größte Risiko für die Entwicklung von bakteriellen Resistenzen dar [114]. Eine Studie an 3-6 jährigen Kindern in Frankreich identifizierte unterdosierte Antibiotikatherapien mit β -Laktam Antibiotika als potentiellen Risikofaktor für die Selektion resistenter Pneumokokken-Stämme [115].

4.2.4. N02 – Analgetika und M01 – Antiphlogistika, Antirheumatika

Fast 40% aller Verordnungen von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) erfolgte bei einer eGFR < 60ml/min pro 1,73m². Nicht für alle NSAR liegen explizit renale Kontraindikationen oder Warnhinweise in den Herstellerinformationen vor. Dennoch ist die Anwendung aller NSAR bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund ihren nephrotoxischen Potentials als kritisch zu betrachten, da sie das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz begünstigen können [116]. Die KDIGO-Initiative empfiehlt in diesen Fällen, die Therapie über den kürzest möglichen Zeitraum durchzuführen [1], aus pharmazeutischer Sicht sollte bereits zu Therapiebeginn ein konkretes Stopp-Datum festgelegt werden. Aufgrund der prospektiven Datenerhebung kann abgeleitet werden, dass dies nur in Einzelfällen erfolgte. Eine systematische Erhebung, ob zum Verordnungszeitpunkt bereits ein Stopp-Datum festgelegt wurde, fand im Rahmen der Studie nicht statt.

4.2.5. C03 – Diuretika

Da die Niere bei Diuretika den Wirkort darstellt, hat eine eingeschränkte Nierenfunktion je nach eingesetztem Wirkstoff unterschiedliche Folgen für den Patienten und die Arzneimitteltherapie.

79% aller Spironolacton-Verordnungen wurden auf kardiologischen Stationen durchgeführt. Wie aus Abschnitt 3.2.3 hervor geht, war der ICD-Code „I50 – Herzinsuffizienz“ die zweithäufigste codierte Diagnose auf den beiden kardiologischen Stationen. Es ist daher davon auszugehen, dass Spironolacton in der vorliegenden Studie hauptsächlich in der Indikation Herzinsuffizienz eingesetzt wurde.

Der Aldosteron-Antagonist Spironolacton ist ein Grundpfeiler der Therapie der kongestiven Herzinsuffizienz [117, 118], ist jedoch bei einer eGFR $< 30\text{ml/min pro } 1,73\text{m}^2$ formal kontraindiziert [119], da besonders bei stark eingeschränkter exkretorischer Nierenfunktion schwere Störungen des Elektrolythaushaltes auftreten können. Besonders das Risiko einer Hyperkaliämie ist bei eingeschränkter exkretorischer Nierenfunktion potentiell erhöht [120, 121]. Die klinische Relevanz dieser Nebenwirkung in der Indikation Herzinsuffizienz wird in der wissenschaftlichen Literatur kontrovers diskutiert, da man auch Patienten mit eingeschränkter exkretorischer Nierenfunktion eine wirkungsvolle Therapie nicht vorenthalten will [122, 123]. Die Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) empfiehlt bei einer Spironolacton-Therapie bei allen Patienten eine Kontrolle von Elektrolyten und Nierenfunktion nach einer Woche sowie in 4-wöchigen Abständen innerhalb der ersten drei Monate, anschließend alle vier Monate. Bei einer Verschlechterung der eGFR $< 30\text{ml/min pro } 1,73\text{m}^2$ wird entgegen der Fachinformation des Herstellers angeraten, die Dosis zu halbieren und ein engmaschiges Monitoring von Serumkalium und Nierenfunktion durchzuführen, wobei keine Kontrollintervalle spezifiziert werden. Eine Beendigung der Therapie wird bei einer eGFR $< 20\text{ml/min pro } 1,73\text{m}^2$ empfohlen. Aus pharmazeutischer Sicht sind bei einer Durchführung der Therapie, wie sie von der europäischen Leitlinie vorgeschlagen wird, mehrere Punkte als kritisch zu bewerten. Aufgrund der Ungenauigkeit der etablierten Schätzformeln wie auch der CKD-EPI Formel [23, 31] und der unter 3.2.2 gezeigten intraindividuellen Variabilität der eGFR ist fraglich, inwieweit ein zusätzlicher „Handlungsspielraum“ von $10\text{ml/min pro } 1,73\text{m}^2$ eGFR tatsächlich von praktischer Relevanz ist. Insbesondere bei stationärem Therapiebeginn ist die Sicherstellung einer regelmäßigen Elektrolytkontrolle über mehrere Wochen und Monate aufgrund der Sektorengrenze im Gesundheitssystem nur eingeschränkt möglich. Eine in den USA durchgeführte Studie zeigte, dass bei einem Drittel aller Patienten, die Spironolacton aufgrund einer kongestiven Herzinsuffizienz verordnet bekamen, innerhalb von drei Monaten kein Elektrolyt-Monitoring durchgeführt wurde [124]. Auch wenn eine direkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland aufgrund von Unterschieden im Gesundheitssystem nicht möglich ist, so legt die Studie doch nahe, dass ein „engmaschiges Monitoring“ bei stationär angesetzten Arzneimitteln im Behandlungsalltag oftmals nicht adäquat umgesetzt werden kann.

Zuletzt ist zu beachten, dass die Anwendung bei einer eGFR $< 30\text{ml/min pro } 1,73\text{m}^2$ einen sog. off-label use darstellt. Dabei besteht die sonst übliche Produkthaftung durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht, die Haftung bei fehlender oder nicht ausreichender Wirkung, bei Komplikationen oder anderen negativen Folgen für den Patienten liegt beim behandelnden Arzt. Klagt ein geschädigter Patient, muss die Gleichwertigkeit der angewandten Methode durch den anwendenden Arzt nachgewiesen werden. Im Einzelfall ist bei fehlender therapeutischer Alternative ein Heilversuch mit einem Arzneimittel ohne zugelassene Indikation möglich, allerdings sollte der Patient vor der Therapie darüber informiert und die Aufklärung sollte aus forensischen Gründen zumindest als Notiz in der Patientenakte dokumentiert werden [125].

Für Thiaziddiuretika wie Hydrochlorothiazid (HCT) gilt, dass der diuretische Effekt bei einer GFR $< 30\text{ml/min}$ abnimmt. Nach Herstellerangaben gilt die Anwendung bei dieser GFR als kontraindiziert, da die Nierenfunktion sich unter der Therapie mit Thiaziden weiter verschlechtern kann [126]. Eine Anwendung bei stark eingeschränkter Nierenfunktion ist außerhalb der Zulassung bei Diuretika-Resistenz im Rahmen einer sequenziellen Nephronblockade in Kombination mit Schleifendiuretika im Einzelfall möglich, da in diesen Fällen eine additive Wirkung beider Diuretika auftritt [127, 128]. Analog den o.g. Ausführungen zu Spironolacton, müssen in diesen Fällen Nierenfunktion und Elektrolythaushalt engmaschig kontrolliert werden, und – da es sich um einen off-label use handelt – der Patient muss über die Therapie aufgeklärt werden. Die Anwendung von HCT bei einer eGFR $< 30\text{ml/min}$ trat an 11,9% aller Tage auf, an denen HCT verordnet wurde. Ob dies im Rahmen einer sequentiellen Nephronblockade erfolgte, kann aus der Datenerhebung nicht abgeleitet werden.

Wie anhand des Beispiels von Spironolacton erläutert, liegt der Einsatz von Nicht-Schleifendiuretika bei stark eingeschränkter exkretorischer Nierenfunktion im Spannungsfeld zwischen den rechtlich bindenden Vorgaben des Herstellers, dem im Einzelfall möglichen Nutzen für den Patienten, aber auch den potentiellen Risiken, die sich aus einer nicht adäquat kontrollierten Therapie ergeben können. Die Entscheidung, die Therapie trotz einer vom pharmazeutischen Unternehmer formulierten Kontraindikation weiterzuführen, sollte aus pharmazeutischer Sicht dem Einzelfall vorbehalten sein und nachvollziehbar dokumentiert zusammen mit dem

Patienten getroffen werden (shared decision making). Aufgrund der prospektiv durchgeführten Datenerhebung konnte jedoch festgestellt werden, dass eine in der Patientenakte dokumentierte Aufklärung über einen off-label use weder bei Spironolacton noch bei Thiazid-Diuretika stattfand.

4.2.6. Medikationsfehler im Krankenhaus

Medikationsfehler werden in der internationalen Literatur unterschiedlich definiert. Seit Ende 2014 ist zumindest für Deutschland eine einheitliche Definition von der Koordinierungsgruppe zur Umsetzung und Fortschreibung des Aktionsplans Arzneimitteltherapiesicherheit des Bundesministeriums für Gesundheit ausgearbeitet worden. Demnach ist ein Medikationsfehler „[...] ein Abweichen von dem für den Patienten optimalen Medikationsprozess, das zu einer grundsätzlich vermeidbaren Schädigung des Patienten führt oder führen könnte.“ [129]. Im Vordergrund der Definition stehen dabei die Vermeidbarkeit und die Unabhängigkeit von den zu erwartenden Folgen für die Patienten. Als vermeidbar gelten zum Beispiel die Nicht-Berücksichtigung einer bekannten Allergie oder eine falsche Indikation, eine falsche Dosierung oder das Stellen eines falschen Arzneimittels, während neu auftretende Allergien oder Überempfindlichkeitsreaktionen als unvermeidbar betrachtet werden [13, 72, 130-132]. Mehr als die Hälfte der Medikationsfehler findet zum Zeitpunkt der Verordnung statt [108, 132].

Die in der vorliegenden Studie beobachteten Medikationsfehler sind gemäß oben stehender Definition als grundsätzlich vermeidbar zu betrachten, da es sich um Fehldosierungen und Nicht-Berücksichtigung von bestehenden Kontraindikationen handelte.

4.2.6.1. Prävalenz und Folgen von Medikationsfehlern im Krankenhaus

In der sog. Harvard Medical Practice Study aus dem Jahr 1984 wurden 30.121 zufällig ausgewählte Patientenfälle aus 51 Krankenhäusern im US-Bundesstaat New York analysiert. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse traten in 3,7% der Fälle auf, davon waren 19% arzneimittelbezogen [133]. 1991 zeigte eine weitere Publikation, dass 8,9% aller Behandlungsfehler in Krankenhäusern auf Fehler in der Arzneimitteltherapie zurückzuführen sind [131]. In einer Studie an Niederländischen

Krankenhäusern machten Fehler in der Arzneimitteltherapie einen Anteil von 15% aus allen Behandlungsfehlern aus [130]. In einer Erhebung an spanischen Krankenhäusern konnte eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes durch unerwünschte Arzneimittelereignisse um durchschnittlich 4,3 Tage festgestellt werden [14]. In den beiden genannten Studien an niederländischen sowie mehreren New Yorker Kliniken machten inadäquate Dosierungen den Großteil der arzneimittelbezogenen Fehler mit einem Anteil von bis zu 42% aus [130, 131]. Die Hälfte davon wurde als vermeidbar klassifiziert [130].

An einem amerikanischen Lehrkrankenhaus der höchsten Versorgungsstufe in Florida wurden bei 49,5% aller berichteten und als vermeidbar eingestuft unerwünschten Arzneimittelereignisse, die während des stationären Aufenthaltes auftraten, eine falsche Dosierung, Applikationsfrequenz oder Darreichungsform festgestellt [134]. Eine 2007 veröffentlichte Studie aus einem öffentlichen Krankenhaus in Palästina zeigte, dass 73,6% aller Arzneimitteldosierungen bei Patienten mit eingeschränkter Niereninsuffizienz inadäquat waren [94]. In der Regel wurden die betroffenen Wirkstoffe 1,5-3-fach überdosiert.

Eine qualitative Analyse von 240 Medikationsfehlern, die in einem amerikanischen Krankenhaus der Maximalversorgung dokumentiert und ausgewertet wurden, zeigte, dass die Mehrzahl mit 113 Fällen (47,1%) auf falsche Dosierungen zurückzuführen war, wobei Überdosierungen mit 29,2% etwas häufiger waren als Unterdosierungen mit 19,6% [108].

Valide Daten zu Art und Häufigkeit von Medikationsfehlern während des Krankenhausaufenthaltes sind für Deutschland nach aktuellem Kenntnisstand nicht verfügbar [13, 135, 136], jedoch gibt es Daten, wie häufig arzneimittelbezogene unerwünschte Ereignisse zu Krankenhauseinweisungen führen. Eine zwischen 1997 und 2000 durchgeführte Studie ermittelte Häufigkeit und Ursache von arzneimittelbezogenen Krankenhauseinweisungen in den Ballungsräumen Jena und Rostock [137]. Nicht-elektive Krankenhauseinweisungen waren demnach in 2,4% der Fälle mindestens „wahrscheinlich“ arzneimittelbezogen, 79,2% betrafen dosisabhängige unerwünschte Arzneimittelereignisse. Unter den Arzneimittelgruppen, die am häufigsten mit einer arzneimittelbezogenen Hospitalisierung assoziiert waren, standen an erster Stelle Antithrombotika (29,5%), gefolgt von Analgetika und Antirheumatika (26,9%). Auch Diuretika waren mit 5,0% häufig an der Entstehung von unerwünschten Arzneimittelereignissen beteiligt.

Ein 2007 veröffentlichter systematischer Review ermittelte, dass im Median 3,7% (range 1,4-15,4%) aller Krankenhauseinweisungen auf vermeidbare unerwünschte Arzneimittelwirkungen zurückzuführen sind [138]. Antithrombotika waren dabei ebenfalls am häufigsten mit Krankenhauseinweisungen assoziiert, gefolgt von Diuretika, NSAR, Antikoagulantien und Opioiden.

Dabei muss jedoch angemerkt werden, dass sich alle genannten Studien auf unerwünschte Ereignisse fokussieren, die aufgrund einer erhöhten Wirkstoff-Toxizität auftraten. In keiner Studie wurden Ereignisse aufgrund einer unzureichenden Arzneimitteltherapie berichtet. Ein Review aus 2015 mit Hinweisen zur Arzneimitteltherapie bei älteren Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz weist zwar auf das Risiko einer potentiellen Unterdosierung in dieser Patientengruppe hin, macht darüber hinaus jedoch keine weitergehenden Angaben [139]. Eine zwischen 1999 und 2001 durchgeführte Studie an 3 amerikanischen Health Maintenance Organizations untersuchte speziell das Auftreten von Dosierungsfehlern bei Kindern im ambulanten Bereich [140]. Dosierungsfehler traten bei 15% der 1933 eingeschlossenen Kinder im Alter von 0-12 Jahren auf, davon waren 8% Über- und 7% Unterdosierungen.

4.2.6.2. Ursachen von Medikationsfehlern im Krankenhaus

In der Literatur wurden zum Verordnungszeitpunkt nicht vorhandenes Wissen und fehlende zeitliche und fachliche Ressourcen als Ursachen von Medikationsfehlern identifiziert [108, 141]. Neben einem Mangel an Erfahrung werden in den bisher durchgeführten Studien weiterhin unterdurchschnittliche Arbeitsleistung und Fehler in den Organisationsstrukturen, innerhalb derer Arzneimittel angewendet werden, als potentielle Risikoquelle für Medikationsfehler angesehen [72, 108, 135, 141]. Eine 1999 durchgeführte Studie an einem englischen Krankenhaus fand zudem heraus, dass 57% aller Medikationsfehler auf Ausrutscher (englisch „slips“) oder Versäumnisse (englisch „lapses“) zurückzuführen waren [141]. In 70% der Fälle gab das verschreibende medizinische Personal eine hohe Arbeitslast, in 30% Unterbrechungen als Ursache an.

Die Organisation der stationären Arzneimitteltherapie, wie sie im Rahmen der vorliegenden Studie auf den eingeschlossenen Stationen durchgeführt wurde, kann vereinfacht in zwei nacheinander und getrennt ablaufende Vorgänge eingeteilt

werden: Die im Rahmen von Visiten stattfindende ärztliche Verordnung einerseits, die Beschaffung, Bereitstellung und anschließende Applikation und Dokumentation andererseits, welche in der Regel von Pflegekräften ausgeführt wird. Beide Prozessschritte sind im Wesentlichen durch zwei Charakteristika gekennzeichnet: aus historischen Gründen papiergebundene Dokumentation und manuelle, teilweise nächtliche, Bearbeitung. Dabei gilt der traditionelle, papierbasierte Arzneimittelversorgungs- und Dokumentationsprozess als fehlerbehaftet und stellt ein Risiko dar [13]. Bisher findet bei der Verordnung von Arzneimitteln keine Überprüfung, Entscheidungsunterstützung oder Plausibilisierung statt. Bezüglich der Organisationsstruktur der in die vorliegende Studie eingeschlossenen Stationen muss festgestellt werden, dass alle relevanten Informationen zu Laborwerten, also auch der Nierenfunktion, im Klinik-Informationssystem am Computer einsehbar sind, diese Informationen jedoch während der Visite – bei welcher Arzneimittelverordnungen im papierbasierten Kardex durchgeführt werden – zum Verordnungszeitpunkt nicht zur Verfügung stehen. Dies kann das Risiko von Medikationsfehlern mit daraus resultierender Patientengefährdung erhöhen, da nicht alle notwendigen Informationen zum richtigen Zeitpunkt an einem Ort vorliegen.

4.2.6.3. Strategien zur Vermeidung von Medikationsfehlern im Krankenhaus

Ein internationales Expertengremium empfiehlt in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013 verschiedene Maßnahmen zur Steigerung der Patientensicherheit im Krankenhaus. Zur Prävention arzneimittelbezogener unerwünschter Ereignisse wird dabei die Nutzung klinisch ausgebildeter Apotheker zur Reduktion unerwünschter Arzneimittelwirkungen gefördert, ebenso wie ein Medication Reconciliation und die Nutzung eines elektronischen Verordnungssystems [142].

Unter Medication Reconciliation wird gemäß dem ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin die Vermeidung von Medikationsfehlern an Schnittstellen im Versorgungsprozess verstanden, die beispielsweise beim Übergang von der hausärztlichen in die stationäre Versorgung entstehen und umgekehrt [143].

In einer Studie im Fachbereich Kardiologie konnte die Einbindung von Apothekern in die Behandlung von Patienten, bei denen arzneimittelbezogene Probleme vermutet wurden, die Mortalität statistisch signifikant senken [144]. Zur stärkeren Einbeziehung

von Apothekern in den Verordnungsprozess gibt es derzeit eine aktuelle Gesetzesinitiative in Niedersachsen. Zur Steigerung der Patientensicherheit und als Reaktion auf eine Mordserie eines Krankenpflegers arbeitet die aktuelle niedersächsische Landesregierung an einer Änderung des Krankenhausgesetzes, wonach auf allen Stationen verbindliche Vorgaben zur Ausstattung mit Stationsapothekern definiert werden sollen. Dadurch sollen Medikationsfehler reduziert und die Arzneimitteltherapiesicherheit erhöht werden [145]. Die Gesundheitsministerkonferenz griff in ihrer 91. Sitzung am 21. Juni 2018 den Vorschlag der niedersächsischen Landesregierung auf und verfasste den Auftrag an das Bundesministerium für Gesundheit (BMG), den flächendeckenden Einsatz von Stationsapothekern und Medikationsdatenbanken durch unterstützende bundesweit geltende Regeln prüfen zu lassen.

Wie eine 2014 publizierte Meta-Analyse zeigt, kann eine elektronische Verordnungsunterstützung durch automatisierte Plausibilisierung der verordneten Medikation vermeidbare Medikationsfehler, wie zum Beispiel Fehldosierungen, verringern [146]. Dies gilt in besonderem Maße für Patienten mit eingeschränkter exkretorischer Nierenfunktion [147]

In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2005 wurden Strategien definiert, mittels derer der adäquate Einsatz von Antibiotika im klinischen Alltag vorangetrieben werden kann [148]. Demnach kann ein Maßnahmenbündel aus hausinternen Leitlinien, Schulungen, Verordnungseinschränkungen, Kontrollen inklusive Feedback-Mechanismen und einer Computer-basierten Verordnungsunterstützung zielführend sein. In einer Arbeit an einem deutschen Universitätsklinikum konnte gezeigt werden, dass pharmazeutische Konsile die Antibiotikaauswahl verbessern sowie die Therapiedauer mit Antibiotika verringern können, ohne dass es dabei zu einer klinischen Verschlechterung der Patienten kommt [109]. Die Implementierung von hausinternen Antibiotika-Leitlinien in Kombination mit einer gezielten Schulung dieser Leitlinien durch Apotheker kann die Leitlinienadhärenz ebenfalls steigern [149]. Die S3-Leitlinie zur Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus definiert einen Personalbedarf von mindestens 0,5 Vollzeitstellen/ 250 Krankenhausbetten zur Etablierung wirksamer ABS-Maßnahmen [100]. Bisher ist dieser Bedarf jedoch nicht gesetzlich festgeschrieben und kann daher nur als Empfehlung aufgefasst werden.

Für den pädiatrischen Bereich ist ein systemischer Review der Cochrane Collaboration verfügbar, in welchem Strategien zur Vermeidung von Medikationsfehlern bei hospitalisierten Kindern betrachtet werden [150]. Maßnahmen, die verglichen wurden, waren: die Integration von Apothekern in therapeutische Team, die Einführung einer elektronischen Verordnungssoftware mit Verordnungsunterstützung, die Implementierung eines Barcode-basierten Verabreichungssystems sowie die Nutzung einer Checkliste und einer definierten papierbasierten Verordnungsmaske für Arzneimittel. Aufgrund der ausgeprägten Heterogenität der Studien untereinander war eine Meta-Analyse nicht möglich. Auch konnten die Autoren keine Empfehlung für oder gegen bestimmte Maßnahmen treffen, insbesondere da die verfügbaren Studien keine patientenbezogenen Outcomes berichteten. Derzeit arbeitet die Cochrane Collaboration an einem systematischen Review zum Vergleich verschiedener Interventionen zur Reduzierung von Medikationsfehlern bei hospitalisierten erwachsenen Patienten [151]. Eine Veröffentlichung des Reviews steht noch aus, bislang ist lediglich das Protokoll verfügbar. Die Ergebnisse dieses Reviews können zukünftig eine wesentliche Hilfestellung bei der Implementierung evidenzbasierter Empfehlungen zur Vermeidung von Medikationsfehlern im Krankenhaus und zur Vergleichbarkeit verschiedener Vorgehensweisen darstellen.

4.2.7. Medizinische Diagnosen

Entsprechend der höheren Prävalenz einer eingeschränkten Nierenfunktion auf kardiologischen Stationen wurden im gleichen Erhebungszeitraum mehr Patienten aus den kardiologischen als aus den unfallchirurgischen Stationen eingeschlossen. Obwohl auf den kardiologischen Stationen im Mittel mehr Diagnosen pro Patient kodiert wurden (10,9 bzw. 8,6, $p = 0,001$) und die Patienten somit als „kränker“ betrachtet werden können, war die Liegedauer auf den unfallchirurgischen Stationen signifikant länger als auf den kardiologischen Stationen (10,9 bzw. 12,3 Tage, $p = 0,046$).

Die Dokumentation der Diagnosen entspricht der Kodierung des Medizincontrollings. Bereits während der Datenerhebung wurde dabei ersichtlich, dass nicht immer alle Diagnosen eines Patienten in den Patientenakten dokumentiert wurden. Insbesondere auf den unfallchirurgischen Stationen beschränkte sich dies oft auf die

zur Aufnahme führende Diagnose, welche stationär behandelt wurde. Bereits bestehende Begleiterkrankungen, die oftmals auch eine medikamentöse Therapie beinhalteten, wurden nur unzureichend dokumentiert. Aufgrund dessen kann nicht ausgeschlossen werden, dass nicht alle Diagnosen in beiden Fachabteilungen vollständig erfasst und dokumentiert wurden. Dafür spricht, dass in beiden Fachbereichen regelmäßig der ICD-Code „Z92 – medizinische Behandlung in der Eigenanamnese“ durch das Medizincontrolling kodiert wurde. Darunter fallen beispielsweise die Codes „Z92.1 – Dauertherapie mit Antikoagulantien in der Eigenanamnese“ oder „Z92.2 – Dauertherapie mit anderen Arzneimitteln in der Eigenanamnese“ sowie „Z92.4 – Größerer operativer Eingriff in der Eigenanamnese, andernorts nicht klassifiziert“ und „Z92.8 – Sonstige medizinische Behandlung in der Eigenanamnese“.

Vor dem Hintergrund, dass eine vollständige und lückenlose Dokumentation die Grundlage für die Kodierung aller Diagnosen und Prozeduren und damit auch der Krankenhausvergütung im deutschen DRG-System darstellt, muss die mangelnde Datenqualität als besonders kritisch betrachtet werden, da sie Folgen für die wirtschaftliche Handlungsfähigkeit des Unternehmens haben kann. Da außerdem nicht jede Diagnose gleich erlösrelevant ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass bestimmte Diagnosen mehr oder weniger häufig kodiert wurden, um Erstattungen von den Krankenhäusern zu sichern.

4.2.8. Nierenfunktion während dem stationären Aufenthalt: Prävalenz und Verlauf

Die vorliegende Studie zeigt erstmals die Prävalenz einer eingeschränkten exkretorischen Nierenfunktion unter hospitalisierten Patienten auf zwei unterschiedlichen Fachbereichen. Eine Betrachtung der Prävalenz nach Fachabteilung, wie in der vorliegenden Studie geschehen, wurde bisher nicht vorgenommen.

Vergleichende Daten für die Häufigkeit einer eingeschränkten exkretorischen Nierenfunktion unter hospitalisierten Patienten auf kardiologischen bzw. unfallchirurgischen Patienten in deutschen Kliniken sind nicht verfügbar. Ein Vergleich mit Daten anderer Häuser oder Fachabteilungen ist aufgrund unterschiedlicher Methoden in Hinblick auf die Analytik der Serum-Kreatinin-

Bestimmung als auch in Bezug auf die verwendete Formel, mit der die eGFR berechnet wurde, sowie durch unterschiedliche Cut-off Werte, ab denen die Nierenfunktion als eingeschränkt bewertet wurde, nur begrenzt möglich.

Vergleicht man sie mit der Erhebung aus dem Jahr 2001 aus dem Universitätsspital Basel, so liegen die Prävalenzen in beiden Fachabteilungen über den damaligen Beobachtungen von 17% aller Patienten, die mindestens einmal während des stationären Aufenthaltes eine $KrCl < 50 \text{ ml/min}$ (berechnet nach Dettli) hatten [39]. Die Prävalenz der unfallchirurgischen Station nähert sich mit 19,4% den Beobachtungen aus Basel an. Abweichungen können durch die unterschiedlichen Berechnungsmethoden sowie den unterschiedlichen Grenzwert ($KrCl < 50 \text{ ml/min}$ bzw. $eGFR < 60 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$) erklärt werden. Die Prävalenz der kardiologischen Stationen liegt mit 44,1% jedoch deutlich darüber, nähert sich aber den Daten aus dem Universitätsklinikum Zürich an, wonach 44,0% der dort hospitalisierten Patienten eine $eGFR < 60 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$ (berechnet nach der MDRD4-Formel) aufwiesen [40]. In der Erhebung des Universitätsklinikums Zürich handelte es sich um internistische Patienten. Trotz der unterschiedlichen Berechnungsmethoden sind die dokumentierten Prävalenzen ähnlich. In einer von 1997-1998 durchgeführten Studie an einem amerikanischen Akutkrankenhaus hatten 39,9% der Patienten über alle Fachabteilungen hinweg eine $KrCl < 80 \text{ ml/min}$ (berechnet nach Cockcroft-Gault). In derselben Studie hatten 15,0% der Patienten eine $KrCl < 50 \text{ ml/min}$ [41]. Auch hier ist ein Vergleich aufgrund der unterschiedlichen Grenzwerte und Berechnungsmethoden schwierig, jedoch sind die in dieser Erhebung ermittelten Prävalenzen deutlich höher als dies in der zitierten Studie der Fall war. Für beide Fachabteilungen zeigte sich, dass eine eingeschränkte exkretorische Nierenfunktion als Begleiterkrankung regelmäßig anzutreffen ist. Bei den kardiologischen Stationen ist sogar annähernd jeder zweite Patient davon betroffen.

Berücksichtigt man die mittlere Liegedauer, fand ein Monitoring der exkretorischen Nierenfunktion über beide Fachabteilungen hinweg alle 2,5 Tage statt. Unterschieden nach Fachbereich wurde im Mittel alle 3,2 Tage auf den unfallchirurgischen und alle 2,3 Tage auf den kardiologischen Stationen die Nierenfunktion überprüft. Bei 93% aller Patienten wurde, wie vom Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V. gefordert, eine Bestimmung der eGFR zum

Aufnahmezeitpunkt durchgeführt. Dies kann als sehr positiv gewertet werden, da zumindest zum Aufnahmezeitpunkt die exkretorische Nierenfunktion als wichtiger Parameter zur Bewertung der Gesamtsituation miterhoben wurde.

Wie die Auswertung der Studie zeigte, schwankte die eGFR während dem Krankenhausaufenthalt bei jedem Patienten im Mittel um 16,7ml/min pro 1,73m² und damit in einem klinisch relevanten Ausmaß. Betrachtet man die Grenzwerte, mittels derer auf Basis der eGFR eine Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz in die fünf Stadien vorgenommen wird, so kann eine Schwankung in dieser Höhe in der Praxis eine Verbesserung oder Verschlechterung der Niereninsuffizienz um zwei Stadien bedeuten. In der bereits genannten Studie an einem amerikanischen Akutkrankenhaus wurde ein Abfall der Nierenfunktion um 10ml/min zwischen Aufnahme und Entlassung als klinisch relevant gewertet, was bei 11,8% der Fälle in der Kontroll- und bei 11,5% in der Interventionsgruppe auftrat. Die mittlere Veränderung der Nierenfunktion in der genannten Studie betrug 1,9 bzw. 2,3ml/min Kreatinin-Clearance [41]. Dabei erachteten die Autorinnen und Autoren nur eine Verschlechterung der Nierenfunktion als klinisch relevant. Im klinischen Alltag kann jedoch nicht nur eine Verschlechterung, sondern auch eine Verbesserung der exkretorischen Nierenfunktion auftreten, die ebenfalls Einfluss auf die weitere, insbesondere medikamentöse Therapie haben kann. Daraus ergibt sich für die klinische Routine die Notwendigkeit, die Nierenfunktion nicht nur einmalig bei Aufnahme, sondern im weiteren stationären Verlauf regelmäßig zu kontrollieren. Aus pharmazeutischer Sicht kann ein Monitoring alle zwei Tage bei Patienten, die ohnehin bereits durch verminderte eGFR-Werte auffällig geworden sind, als sinnvoll erachtet werden, um Veränderungen zeitnah zu detektieren und die Arzneimitteltherapie gegebenenfalls rechtzeitig anpassen zu können. Auf den kardiologischen Stationen wurde dies im Rahmen der Studie bereits erreicht, auf den unfallchirurgischen Stationen kann dies noch weiter verbessert werden. Die ohnehin niedrigere Prävalenz niereninsuffizienter Patienten auf unfallchirurgischen Stationen trägt möglicherweise dazu bei, dass hierfür nicht die notwendige Sensibilität bei den behandelnden Ärztinnen und Ärzten besteht.

4.2.9. Einfluss der Berechnungsformel auf die Nierenfunktion

Zu Beginn der Studie sollte grundsätzlich auch ein Studieneinschluss gemäß der Kreatinin-Clearance, berechnet nach der Cockcroft-Gault Formel, möglich sein. Hierfür wurde der gleiche Grenzwert festgelegt wie für die eGFR (CKD-EPI), also eine $KrCl < 60 \text{ ml/min}$. Dies sollte verhindern, dass einzelne Personen aufgrund einer für sie ungünstigen Formel ausgeschlossen werden. Da die Cockcroft-Gault Formel zudem auch heute noch zur Dosisanpassung von Arzneimitteln eine gewisse Relevanz hat (siehe auch 4.2.10), sollte im Rahmen der Auswertung verglichen werden, inwieweit sich klinisch relevante Dosisabweichungen durch Anwendung verschiedener Formeln ergeben. Unterschiede zwischen verschiedenen Formeln zur Berechnung der eGFR bzw. $KrCl$ konnten in der Vergangenheit bereits für die Cockcroft-Gault und die MDRD4-Formel gezeigt werden, mit klinisch relevanten Folgen für die Dosierung von Wirkstoffen mit enger therapeutischer Breite [152].

Ein Hauptunterschied zwischen der 1976 entwickelten Cockcroft-Gault und der neueren CKD-EPI Formel liegt darin, dass letztere einen auf eine Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ normierten Wert für die eGFR ausgibt. Dies entspricht der durchschnittlichen Körperoberfläche eines 25-jährigen amerikanischen Mannes bzw. einer 25-jährigen amerikanischen Frau aus dem Jahr 1927. Dies soll der Vergleichbarkeit der Nierenfunktion zwischen Patienten unterschiedlicher Statur dienen. Da die Größe und damit die Stoffwechselleistung der Nieren bis zu einem gewissen Grad von der Körperoberfläche abhängig ist, kann es bei der Dosierung von Arzneimitteln im Einzelfall notwendig sein, die eGFR auf die tatsächliche Körperoberfläche zu beziehen [153, 154]. Dies entfällt bei der Cockcroft-Gault Formel, da in diese das Körpergewicht bereits direkt in die Berechnung mit einfließt und eine Normierung der $KrCl$ nicht vorliegt. Um im klinischen Alltag eine individualisierte Dosisempfehlung auf Basis der CKD-EPI Formel abgeben zu können, sollte idealerweise das Körpergewicht sowie die Körpergröße vorliegen, um daraus die Körperoberfläche berechnen zu können. Dies ist insbesondere für solche Patienten wichtig, die aufgrund ihrer Statur in relevantem Maße von der durchschnittlichen Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ abweichen, also z.B. sehr kleine oder sehr große Patienten.

Da weder das Körpergewicht noch die Körpergröße im Rahmen der klinischen Patientendokumentation während der Studie standardmäßig erhoben wurden und

somit nicht für alle Patienten verfügbar war, musste bereits wenige Tage nach Studienbeginn davon Abstand genommen werden, Personen entsprechend der $KrCl$ nach Cockcroft-Gault einzuschließen. Auch auf eine Bewertung der Arzneimitteldosierungen, basierend auf der CKD-EPI Formel und der tatsächlichen Körperoberfläche, musste vor diesem Hintergrund verzichtet werden. Das Einschlusskriterium und die Auswertung der Arzneimitteltherapie wurden auf die eGFR, berechnet nach der CKD-EPI Formel und bezogen auf eine Körperoberfläche von $1,73m^2$, beschränkt. Die Tatsache, dass das Körpergewicht kein Standard-Parameter war, der im Rahmen des stationären Aufenthaltes erhoben wurde, muss dabei als extrem kritisch betrachtet werden. Das Körpergewicht kann wichtige Hinweise dahingehend bieten, wie die aus dem Serum bestimmten Kreatinin-Werte zu interpretieren sind. Weiterhin ist das Körpergewicht ein wichtiger Bestandteil der Dosisberechnung zahlreicher Wirkstoffe. Insbesondere wenn Gewichtsextreme vorliegen, kann eine Berücksichtigung des Körpergewichts notwendig sein. Das amerikanische Institute for Safe Medication Practices (ISMP) empfiehlt in seinem Maßnahmenplan für die Jahre 2016/ 2017, dem „Targeted Medication Safety Best Practices for Hospitals“, jeden Patienten so schnell wie möglich nach der Aufnahme zu wiegen, um Über- und Unterdosierungen im Rahmen der Arzneimitteltherapie zu vermeiden [155].

In Hinblick auf die Aussagekraft der vorliegenden Studie muss angemerkt werden, dass eine Individualisierung der Therapie durch Kombination von eGFR und Körperoberfläche selbst bei Vorliegen beider Informationen (Körpergewicht und Körpergröße) aktuell im klinischen Alltag in der Regel nicht erfolgt. Die Berechnung der Körperoberfläche ist derzeit nur manuell möglich und stellt einen Zusatzschritt während der Visite dar. Zeitgründe als auch die Komplexität der Formeln zur Ermittlung der Körperoberfläche tragen daher dazu bei, dass die Berücksichtigung individueller Patientenfaktoren bisher nicht systematisch stattfindet. Somit spiegeln die Ergebnisse der vorliegenden Studie Alltagsbedingungen im stationären Umfeld wider.

4.2.10. Behördliche Vorgaben zu pharmakokinetischen Studien bei Niereninsuffizienz

Die Pharmakokinetik stellt eine vergleichsweise neue Disziplin innerhalb der Pharmazie dar und entwickelte sich langsam etwa ab Mitte des 20. Jahrhunderts. Behördliche Vorgaben zu pharmakokinetischen Arzneimittelstudien wurden erst allmählich Ende des 20. Jahrhunderts implementiert. Bis dahin gab es keine Festlegungen, ob und nach welchen Regeln Daten zur Pharmakokinetik von Wirkstoffen durch die pharmazeutischen Unternehmer erhoben werden müssen. Vor diesem Hintergrund müssen auch die derzeit existierenden Empfehlungen zur Arzneimittelanwendung und –dosierung bei Patienten mit eingeschränkter (exkretorischer) Nierenfunktion betrachtet werden, die zu einem großen Teil auf Basis historischer Daten gewachsen sind.

In den Fachinformationen der Hersteller, die die Grundlage für die Bewertung der Dosierungen in der vorliegenden Studie bildeten, werden Dosisempfehlungen in der Regel auf Basis der Kreatinin-Clearance, berechnet nach der Cockcroft-Gault Formel, ausgegeben. Insgesamt machte nur ein Teil der Hersteller Angaben zur Pharmakokinetik bei Niereninsuffizienz. Oftmals wird die Anwendung aufgrund fehlender Daten nicht empfohlen.

Grundlage für die Erhebung pharmakokinetischer Daten im Rahmen der Arzneimittelzulassung sind die Leitlinien der amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörde FDA bzw. EMA zu pharmakokinetischen Studien mit Arzneimitteln [156-158]. Demnach sind pharmakokinetische Erhebungen im Rahmen der Zulassung nicht in allen Fällen notwendig, insbesondere werden sie nicht zwingend vorgeschrieben. Jedoch müssen die pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Zulassung begründen, weshalb auf entsprechende Studien verzichtet worden ist.

Von der FDA werden entsprechende Studien empfohlen, wenn das Arzneimittel bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden soll oder wenn eine eingeschränkte Nierenfunktion Einfluss auf die Pharmakokinetik haben wird, z.B. wenn mindestens 30% eines Wirkstoffes unverändert renal eliminiert werden [157]. Die EMA listet in ihrer Guideline insbesondere solche Fälle auf, in denen auf pharmakokinetische Studien verzichtet werden kann. In allen anderen Fällen werden Pharmakokinetik-Studien empfohlen, auch wenn die betroffenen Wirkstoffe nicht

primär renal eliminiert werden. Ein Verzicht ist demnach beispielsweise möglich bei Wirkstoffen, die primär weder renal noch hepatisch eliminiert oder die nicht in relevantem Ausmaß systemisch resorbiert werden oder die zwar primär hepatisch eliminiert werden, bei denen jedoch eine individuelle Dosistitration basierend auf Laborwerten o.ä. möglich ist [159].

Bis 2010 gab die FDA in ihrer Leitlinie vor, dass eine Schätzung der Nierenfunktion allein anhand der Kreatinin-Clearance, berechnet nach der Cockcroft- Gault Formel, erfolgen müsse [156]. Erst mit der 2010 durchgeführten Überarbeitung dieser „Guidance for Industry“ wurde auch die MDRD4-Formel als Alternative ergänzt [157]. Seither wird den pharmazeutischen Unternehmen offen gelassen, welche der beiden Formeln zur Anwendung kommt. Die EMA hingegen empfahl bis 2015 für pharmakokinetische Studien bei Niereninsuffizienz eine Messung der GFR mittels etablierter exogener Marker [158]. Bis heute stellt die Messung der mGFR für die EMA die bevorzugte Methode dar, insbesondere bei Wirkstoffen mit enger therapeutischer Breite, für die eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion essentiell ist. Seit 2015 ist jedoch auch eine Abschätzung der eGFR möglich. Es werden keine bestimmten Formeln favorisiert, jedoch wird empfohlen, für Dosisempfehlungen die eGFR bezogen auf die tatsächliche Körperoberfläche zu verwenden [159].

Für den klinischen Alltag sind die Vorgaben der Zulassungsbehörden wenig hilfreich. Zum einen können die Hersteller in begründeten Fällen auf pharmakokinetische Studien bei Niereninsuffizienz verzichten. Zum anderen können Abweichungen zwischen den Studienbedingungen, insbesondere in Hinblick auf die Art der GFR-Bestimmung, von den Möglichkeiten im stationären Alltag abweichen und so die Übertragbarkeit der Ergebnisse erschweren.

Eine besondere Schwierigkeit ergibt sich aus denjenigen Fällen, in denen die offiziellen Vorgaben der Hersteller, die auf Basis älterer pharmakokinetischer Studien formuliert sind, gravierend von neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen abweichen. Ein Beispiel hierfür ist die Dosierung des hauptsächlich renal eliminierten Reserveantibiotikums Vancomycin bei intravenöser Anwendung. Seit mehreren Jahren werden auf Basis aktueller wissenschaftlicher Publikationen körpertgewichtsbezogene Dosierungen zusammen mit einem therapeutischen Drug Monitoring propagiert, womit deutlich höhere Dosierungen notwendig sind, als die in

der Fachinformation empfohlene Standarddosierung [160]. Erst vor Kurzem wurde auch die Fachinformation entsprechend aktualisiert. Dies verdeutlicht die Schwierigkeiten, die sich im klinischen Alltag in Hinblick auf die Anwendung und Dosierung von Arzneimitteln bei Patienten mit eingeschränkter exkretorischer Nierenfunktion aufgrund der historischen Entwicklung der verfügbaren pharmakokinetischen Studien und behördlichen Vorgaben ergeben. So ist es aus pharmazeutischer Sicht auch nicht möglich, die mittlerweile veraltete Cockcroft-Gault Formel völlig zu ignorieren. Gerade bei Wirkstoffen mit enger therapeutischer Breite sollte daher aus pharmazeutischer Sicht berücksichtigt werden, auf welcher Basis Hersteller und andere Quellen ihre Dosisempfehlungen aussprechen. In allen Fällen sollten vor Therapiebeginn Monitoringparameter festgelegt werden, die es ermöglichen, sowohl ein Therapieversagen als auch eine Überdosierung aufgrund einer Kumulation rechtzeitig zu erkennen.

4.2.11. Übertragungsfehler

Insgesamt trat bei jedem Studienteilnehmer alle 5 Tage ein Übertragungsfehler auf. Betrachtet man die durchschnittliche Verweildauer aller Patienten mit 10,3 Tagen auf kardiologischen und 12,3 Tagen auf unfallchirurgischen Stationen, so war jeder Patient im Durchschnitt 2-mal während des Krankenhausaufenthaltes von einem Übertragungsfehler betroffen. Dies ist auf die rein manuelle und papierbasierte Kurvenführung zurückzuführen. Es ist nicht nachvollziehbar, weshalb diese Form des Datenmanagements im Technologiezeitalter und im Rahmen des Hochrisikoprozesses „Arzneimitteltherapie“ nach wie vor den Standard in Deutschland darstellt. Obwohl wir im Alltag eine immer stärkere Technisierung und Modernisierung der elektronischen Infrastruktur erfahren, geht diese Entwicklung nicht bzw. nur schleppend in den medizinischen Bereich über. Bisher geben nur etwa 15% aller Krankenhausapotheken in Deutschland an, dass ihre Klinik über eine elektronische Verordnungsunterstützung verfügt, bei welcher alle Medikationsdaten elektronisch erfasst und manuelle und papierbasierte Verordnungen abgelöst werden [71]. Dabei sind jedoch die Krankenhausapotheken, die eine Einführung grundsätzlich planen, bereits eingerechnet.

Vonseiten des Gesetzgebers wird hier möglicherweise in den nächsten Jahren mehr Druck auf Leistungserbringer inklusive den Krankenhäusern ausgeübt werden. Im

Rahmen des E-Health Gesetzes ist die Schaffung einer digitalen Infrastruktur geplant, an die alle Ärzte, Zahnärzte, Krankenhäuser, Apotheken und Versicherten angeschlossen sein sollen. Ein erster Teil davon ist die bereits im Oktober 2016 gestartete Einführung des bundeseinheitlichen Medikationsplans. Aktuell ist dieser nur in Papierform verfügbar, ab 2018 soll er auf der elektronischen Gesundheitskarte gespeichert werden können. Für Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung, die 3 oder mehr Arzneimittel anwenden, besteht seither ein Anspruch auf einen Medikationsplan, der durch den Hausarzt ausgestellt werden kann. Mit dem E-Health-Gesetz soll den Einstieg in die elektronische Patientenakte, auch im stationären Bereich, gefördert werden [161]. Weiterhin sollen im Rahmen des seit 01.01.2016 in Kraft getretenen Krankenhausstrukturgesetzes (KHSG) Qualitätsaspekte bei der Krankenhausvergütung berücksichtigt werden. So sollen Qualitätszu- und -abschläge für Leistungen eingeführt werden, zudem wird Qualität als Kriterium bei der Krankenhausplanung eingeführt. Der gemeinsame Bundesausschuss hat am 17. März 2016 beschlossen, das IQTIG (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen) mit der Definition von für die Krankenhausplanung relevanten Qualitätsindikatoren zu beauftragen. Noch liegt der Fokus hierbei nicht auf der Arzneimitteltherapie. Mittelfristig ist jedoch zu erwarten, dass auch für den Arzneimittelverordnungs-, Versorgungs- und Dokumentationsprozess im Krankenhaus Qualitätsindikatoren durch das IQTIG entwickelt und verbindlich festgeschrieben werden [162].

4.3. Stärken und Limitationen der vorliegenden Studie

4.3.1. Stärken

Unseres Wissens ist dies die erste Studie, die mit hohem Detailgrad die Arzneimitteltherapie in Abhängigkeit von der exkretorischen Nierenfunktion im Akutkrankenhaus unter realistischen Bedingungen des Versorgungsalltages untersucht. Stärke der vorliegenden Studie ist ihre große Fallzahl und das prospektive Studiendesign, das es ermöglichte, Verläufe darzustellen.

Insgesamt wurden im Studienzeitraum 1644 Patienten auf allen 4 Stationen stationär behandelt. Jeder dieser 1644 Patienten wurde dahingehend überprüft, ob die Einschlusskriterien erfüllt wurden und eine Studienteilnahme potentiell möglich war. Der Berechnung der Prävalenz einer eingeschränkten exkretorischen Nierenfunktion

unter unfallchirurgischen bzw. kardiologischen Patienten lag demnach eine große Stichprobe zugrunde.

Da die Datenerhebung prospektiv durchgeführt wurde, konnten Rückfragen zur Dokumentation durch direkte Rücksprache mit dem Personal vor Ort geklärt werden. Dadurch wurde die Datenqualität erhöht, da missverständliche oder nicht eindeutige Angaben in der Kurve inhaltlich richtig dokumentiert wurden.

Kennzeichnend für die vorliegende Studie ist zudem die longitudinale Datenerhebung und Auswertung, das heißt dass der gesamte Aufenthalt eines Patienten auf den Studienstationen dokumentiert und ausgewertet wurde. Vergleichbare Studien hierzu [39, 42] betrachten die Dosierung jeweils zu einem bestimmten Zeitpunkt, meist dem Verordnungszeitpunkt. Da die exkretorische Nierenfunktion ein sich verändernder Parameter ist, können Fehldosierungen zu einem späteren Zeitpunkt durch diese Betrachtung nicht erfasst werden – beispielsweise kann eine Verordnung, die zum Zeitpunkt des Ansetzens noch adäquat war, zu einem späteren Zeitpunkt inadäquat sein und einer Anpassung bedürfen. Die Art der Datenerhebung ermöglicht erstmals einen Blick über den gesamten Aufenthalt eines Patienten auf einer Station.

4.3.2. Limitationen

Eine eingeschränkte Nierenfunktion wurde zum Zweck der Studie als durch die eGFR erfasste Einschränkung der exkretorischen Nierenfunktion definiert, die Verordnungen wurden insbesondere in Hinblick auf die eingesetzte Dosierung geprüft. Andere Einschränkungen der Nierenfunktion, die nicht durch die eGFR erfasst werden, waren nicht Gegenstand der Studie. Dies wurde festgelegt, da die eGFR als objektiver Marker auf allen Stationen gleichermaßen verfügbar war, im klinischen Alltag regelhaft bestimmt wurde und somit für alle Patienten mindestens einmal vorlag. So konnten Teilnehmer aus einer großen Patientenpopulation eingeschlossen werden und die Ergebnisse haben eine hohe Relevanz über verschiedene Stationen und Fachabteilungen hinweg. Pharmazeutischer Beratungsbedarf, der durch die individuelle und umfassende Betrachtung der Medikation eines Patienten über exkretorische Nierenfunktion hinaus bestand, konnte durch diese Vorgehensweise jedoch nicht systematisch erfasst und ausgewertet werden.

Die vorliegende Studie konnte nicht untersuchen, inwieweit zu hohe oder zu niedrige Dosierungen auch tatsächlich zu schlechteren Therapieoutcomes führten. Gemäß der Definition eines Medikationsfehlers der Koordinierungsgruppe zur Umsetzung und Fortschreibung des Aktionsplans Arzneimitteltherapiesicherheit des Bundesministeriums für Gesundheit ist ein Medikationsfehler jedoch unabhängig von den Folgen für den Patienten zu betrachten. Die nicht indizierte Verordnung eines Medikamentes mit guter Verträglichkeit stellt ebenso einen Medikationsfehler dar wie eine fehlende Aufklärung oder ein nicht ausgeführtes Monitoring der Arzneimitteltherapie. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können daher wertvolle Ansatzpunkte für die Qualitätskontrolle und eine notwendige pharmazeutische Betreuung im Krankenhaus aufzeigen.

Die Einschlusskriterien wurden unabhängig von der Medikation festgelegt und sollten sicherstellen, dass der tatsächliche Versorgungsalltag von Patienten mit eingeschränkter exkretorischer Nierenfunktion im Akutkrankenhaus erhoben wird. Dies hatte jedoch zur Folge, dass eine große Bandbreite verschiedener Wirkstoffe dokumentiert wurde. In einigen Fällen wurden Wirkstoffe nur bei einzelnen Patienten eingesetzt. Dadurch ist die Aussagekraft bei der Auswertung der verwendeten Dosierungen teilweise eingeschränkt, da für einige Wirkstoffe nur wenige Patienten für eine Auswertung zur Verfügung standen. Durch Gruppierung von Wirkstoffen in Gruppen gemäß ihrem ATC-Code wurde dies bei der Auswertung berücksichtigt.

Eine Limitation betrifft die Art der Nierenfunktionsbestimmung und die daraus abgeleiteten Dosisempfehlungen. So wurde beispielweise nicht überprüft, ob der gemessene Serum-Kreatinin-Wert einen Steady-State darstellte. Im klinischen Alltag, insbesondere zum Zeitpunkt der Aufnahme des Patienten, kann dies jedoch ohnehin nicht überprüft werden. Trotzdem muss bereits zu diesem Zeitpunkt eine Entscheidung bezüglich der Arzneimitteltherapie getroffen werden. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, Wirkstoff-Dosierungen auch auf Basis von einzelnen Kreatinin-Bestimmungen zu bewerten, insbesondere bei Vorliegen von eGFR-Extremen (z.B. besonders niedrige eGFR). Weiterhin mussten die Dosierungen auf Basis der eGFR (CKD-EPI) ausgewertet werden. Bei etlichen Wirkstoffen ist dies nicht korrekt, da die durchgeführten pharmakokinetischen Studien aus historischen Gründen auf Berechnungen der K_{Cr} gemäß der Cockcroft-Gault Formel basieren. Da das Körpergewicht jedoch nicht bei allen Patienten dokumentiert vorlag, musste auf eine

gesonderte Auswertung gemäß der Cockcroft-Gault Formel verzichtet werden. Die Gegenüberstellung aus eGFR (CKD-EPI) und KrCL (Cockcroft-Gault) beschränkt sich daher auf Darstellung der übereinstimmenden Klassifikation der Schwere der eingeschränkten exkretorischen Nierenfunktion.

4.4. Generalisierbarkeit

Die Durchführung der Studie an mehreren Klinikstandorten trägt zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse bei, da diese unabhängig von der persönlichen Erfahrung des vor Ort arbeitenden medizinischen Personals und unabhängig von der Organisationsstruktur der Station sind. Insgesamt wurden vier Stationen betrachtet, von denen zwar jeweils zwei einem Fachbereich angehörten. Da jedoch selbst die fachgleichen Stationen unterschiedlichen Chefärzten zugeordnet und zudem räumlich getrennt waren, kann jede Station als unabhängig von den anderen betrachtet werden.

Da zwischen den Fachabteilungen trotz der unterschiedlichen Prävalenzen einer eingeschränkten Nierenfunktion keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich dem Auftreten von Medikationsfehlern bei den ausgewerteten Wirkstoffen gezeigt werden konnten, kann davon ausgegangen werden, dass sich die Ergebnisse in ähnlicher Weise auch in anderen Krankenhäusern oder Fachabteilungen mit gleicher Art der Organisation wiederfinden lassen würden.

4.5. Finanzierung der Studie

Es fand keine Finanzierung der Studie durch Dritte statt. Die Durchführung der Studie wurde ausschließlich aus eigenen Mitteln des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München sowie mit Unterstützung der Krankenhausapotheke des Städtischen Klinikums München GmbH durchgeführt. Eine Patientenhonorierung fand nicht statt.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die steigende Zahl und Komplexität der verfügbaren Arzneimitteltherapien erfordern Fachwissen, das zur richtigen Zeit patientennah verfügbar sein muss. Allein in Deutschland sind, Stand Juli 2017, 102.365 Arzneimittel behördlich zugelassen [163]. Die Fülle verfügbarer Wirkstoffe und galenischer Formulierungen erweitert das therapeutische Spektrum. Gleichzeitig erfordert es von den an der Behandlung beteiligten Personen notwendiges Know-how zur Auswahl des richtigen Wirkstoffes für den richtigen Patienten in der richtigen Stärke, der richtigen Darreichungsform, der richtigen Dosierung und der richtigen Anwendung (sog. 6-R Regel) [73].

Wie sowohl durch Literaturdaten belegt als auch im Rahmen der Studie festgestellt, sind dosisabhängige Medikationsfehler grundsätzlich vermeidbar, treten dennoch regelmäßig bei Krankenhauspatienten auf und stellen ein potentiell Risiko für die Entstehung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen dar. Dosisabhängige Medikationsfehler traten in der vorliegenden Studie häufiger auf, als dies in den Literaturdaten der Fall war. Ein Grund hierfür kann die komplexe Behandlungssituation der eingeschlossenen Patienten sein. Zum einen nahm jeder Patient im Durchschnitt 14 verschiedene Wirkstoffe ein. Bereits ohne eine eingeschränkte exkretorische Nierenfunktion kann das Management einer solchen Polymedikation als Herausforderung bezeichnet werden. Das Vorliegen einer verminderten eGFR erfordert jedoch darüber hinaus noch eine engmaschigere Überwachung und zusätzliches Fachwissen, das im Stationsalltag nicht immer verfügbar ist. Auch wenn im Rahmen der vorliegenden Studie keine Outcomes erhoben wurden, besteht für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund veränderter pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Prozesse ein besonderes Risiko, unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu erleiden. Mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion werden neben der Elimination auch andere pharmakokinetische Parameter (z.B. Distribution) und nicht renale Stoffwechselwege beeinflusst, wie beispielsweise die Metabolisierung durch CYP-Enzyme. Pharmakokinetische Veränderungen, die nicht durch die eGFR bzw. KrCl erfasst werden, lassen sich zum jetzigen Zeitpunkt nur schwer objektivieren, sodass eine einseitige Betrachtung der eGFR bzw. KrCl nicht der gesamten Komplexität einer vorliegenden Niereninsuffizienz und den daraus folgenden Implikationen für die Arzneimitteltherapie gerecht werden kann. Zusammenfassend gibt es für die

Arzneimitteltherapie bei eingeschränkter Nierenfunktion kein Patentrezept – Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bedürfen eines besonderen Monitorings auch über die Dosisanpassung von Arzneimitteln hinaus, die Anpassung der Therapie sollte idealerweise unter Berücksichtigung von eGFR bzw. KrCl und patientenindividuellen Charakteristika erfolgen. Dies kann jedoch nur im Rahmen eines ausführlichen, pharmazeutischen Medikationsmanagements erfolgen, das alle patientenindividuellen Faktoren berücksichtigt. Standen in ähnlichen Studien bisher insbesondere Nebenwirkungen aufgrund von Überdosierungen und Wirkstoffkumulation im Vordergrund, so traten in der vorliegenden Studie zu einem großen Teil Unterdosierungen auf. Dies betrifft in besonderem Maße die Gruppe der Antibiotika, deren Fehlanwendung auch über den einzelnen Patienten hinaus schwerwiegende Folgen haben kann, beispielweise durch Ausbildung von bakteriellen Resistenzen. Diese Ergebnisse waren in dieser Form nicht zu erwarten. Eine unwirksame, weil aus Vorsicht unterdosierte Arzneimitteltherapie, zieht möglicherweise weitere (Arzneimittel-) Verordnungen nach sich und kann dadurch die Entwicklung von Verschreibungskaskaden begünstigen.

Aus der Studie ergaben sich konkrete Anhaltspunkte für zukünftige, pharmazeutische Interventionsmöglichkeiten:

Medikationsfehler beruhen zu einem großen Teil auf versehentlichen Fehlverordnungen und Versäumnissen. Daher muss das langfristige Ziel darin bestehen, Arzneimitteltherapie von allen an der medikamentösen Behandlung Beteiligten als Risikoprozess zu begreifen und ein flächendeckendes 4-Augen-Prinzip für die Verordnung, das Stellen und die Applikation von Arzneimitteln sicherzustellen. Hierfür sind, ebenso wie für gezielte Maßnahmen, personelle Ressourcen der Schlüssel zur Beeinflussung des Ordnungsverhaltens und somit zur Arzneimitteltherapiesicherheit. Wie die vorliegende Studie zeigt, sind dosisabhängige Medikationsfehler ein übergreifendes Geschehen, das nicht auf einzelne Wirkstoffe beschränkt werden kann. In der durchgeführten Studie waren fast alle ausgewerteten Wirkstoffe, unabhängig von ihrer Anwendungsfrequenz, in irgendeiner Weise von Medikationsfehlern betroffen. Gezielte Schulungsmaßnahmen zu einzelnen Wirkstoffen sind vor diesem Hintergrund nur schwer umzusetzen und können Medikationsfehler nur punktuell verringern. Der Einsatz von speziell für die Tätigkeit auf Station weitergebildeten Apothekern stellt zur Minimierung der

beschriebenen Medikationsfehler eine notwendige fachliche Ergänzung zu ärztlichem und pflegerischem Personal dar. Durch den pharmazeutischen Blickwinkel und den Fokus auf arzneimittelbezogene Probleme können Medikationsfehler gezielt erkannt und Lösung erarbeitet werden. Der bereits angesprochene Vorstoß der niedersächsischen Landesregierung zur verpflichtenden Einführung von Stationsapothekern kann vor dem Hintergrund der vorliegenden Studienergebnisse als notwendig und wegweisend aufgefasst werden.

Übertragungsfehler und die Verknüpfung von Labor- mit Verordnungsdaten zur Vermeidung von Überdosierungen werden kurzfristig nicht flächendeckend gelöst werden können. Aktuell sind in der StKM und zahlreichen anderen Kliniken die zur Verordnung notwendigen Informationen nur getrennt verfügbar (computerbasiertes Klinikinformationssystem und papierbasierte Patientenkurve). Kurvenblätter und deren Inhalt müssen kurzfristig bei jeder handschriftlichen Ergänzung und Übertragung auf Richtigkeit geprüft werden, das Stationspersonal muss dahingehend informiert und geschult werden. Langfristig erscheint die Einführung einer elektronischen Arzneimittelverordnung mit Verordnungsunterstützung die einzig sinnvolle Möglichkeit, Medienbrüche zu minimieren, alle Informationen in einem System verfügbar zu machen und Verordnungen zu standardisieren, wodurch Fehler verringert werden können. Da jedoch nicht alle Patienten einer Fachabteilung oder einer Station standardisiert medikamentös behandelt werden können und medizinische Entscheidungen auch immer auf Basis patientenindividueller Gegebenheiten und Wünsche angepasst werden müssen, muss eine elektronische Verordnungsunterstützung immer auch pharmazeutisch durch ein 4-Augen-Prinzip begleitet werden. Hierzu sind der Ausbau klinisch-pharmazeutischer Tätigkeiten sowie eine Stärkung des verfügbaren pharmazeutischen Personals notwendig und entscheidend.

Im Städtischen Klinikum München konnten die hausinternen Erhebungen zu Übertragungsfehlern, die im Rahmen dieser Studie erhoben wurden, zum Nachweis der Notwendigkeit eines elektronischen Verordnungssystems genutzt werden. In einem solchen System können alle Arzneimittel ohne Medienbrüche dokumentiert verordnet werden. Beides wird seit Juni 2016 im Rahmen des Projektes EVA-PAV (elektronische Verordnung von Arzneimitteln und patientenbezogene Versorgung) vorangetrieben.

Besonderen Handlungsbedarf identifizierte die vorliegende Studie bei folgenden Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen:

Die Anwendung von Antibiotika bei Patienten mit eingeschränkter exkretorischer Nierenfunktion muss noch stärker in den Fokus pharmazeutischen und ärztlichen Bewusstseins rücken. Insbesondere die Notwendigkeit einer Loading-Dose bei bestimmten Wirkstoffen war in der vorliegenden Studie offensichtlich nicht bekannt und muss geschult werden. Dies kann in der StKM zeitnah durch Erstellung und Aktualisierung hausübergreifender Antibiotika-Leitfäden und Restriktionen bei der Abgabe (Einführung eines 4-Augen-Prinzips) sowie im Rahmen von gezielten Apotheken-Informationen erfolgen. Die Notwendigkeit, die personellen Ressourcen für ein StKM-internes Antibiotic-Stewardship-Programm auf den von Fachgesellschaften geforderten Mindeststandard aufzustocken, wird mit der vorliegenden Studie eindrucksvoll bestätigt. Die vorliegenden Daten können und müssen gegenüber Entscheidungsträgern dahingehend genutzt werden.

6. Referenzen

1. Eknayan, G., et al., *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Kidney Int Suppl, 2013. **3**(1): p. 3-150.
2. Hemmelgarn, B.R., et al., *Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes*. JAMA, 2010. **303**(5): p. 423-9.
3. Thomas, B., et al., *Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR*. J Am Soc Nephrol, 2017. **28**(7): p. 2167-2179.
4. Bohlouli, B., et al., *Risk of Hospital-Acquired Complications in Patients with Chronic Kidney Disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2016. **11**(6): p. 956-63.
5. Sarnak, M.J. and B.L. Jaber, *Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population*. Kidney Int, 2000. **58**(4): p. 1758-64.
6. Fried, L.F., et al., *Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(12): p. 3728-35.
7. Matsushita, K., et al., *Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis*. Lancet, 2010. **375**(9731): p. 2073-81.
8. van der Velde, M., et al., *Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts*. Kidney Int, 2011. **79**(12): p. 1341-52.
9. Pues, M., *Niereninsuffizienz. Angepasst dosieren*. Pharmazeutische Zeitung, 2011. **4**.
10. Shlipak, M.G., et al., *Rate of kidney function decline in older adults: a comparison using creatinine and cystatin C*. Am J Nephrol, 2009. **30**(3): p. 171-8.
11. Lindeman, R.D., J. Tobin, and N.W. Shock, *Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age*. J Am Geriatr Soc, 1985. **33**(4): p. 278-85.
12. Denic, A., et al., *The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging*. J Am Soc Nephrol, 2017. **28**(1): p. 313-320.
13. Grandt, D., H. Friebel, and B. Müller-Oerlinghausen, *Arzneimitteltherapie(un)sicherheit. Notwendige Schritte zur Verbesserung der Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie*. Dtsch Arztebl, 2005. **8**(102): p. 509-515.
14. Sanchez Munoz-Torrero, J.F., et al., *Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors*. Eur J Clin Pharmacol, 2010. **66**(12): p. 1257-64.
15. Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V. (APS), *Checkliste Arzneitherapie im Krankenhaus*, 2006, Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V. (APS),: Berlin.
16. Herget-Rosenthal, S., A. Bokenkamp, and W. Hofmann, *How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations?* Clin Biochem, 2007. **40**(3-4): p. 153-61.
17. National Kidney Foundation (NKF), *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification*. Am J Kidney Dis, 2002. **39**(Suppl 1): p. S1-S266.
18. Baxmann, A.C., et al., *Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C*. Clin J Am Soc Nephrol, 2008. **3**(2): p. 348-54.
19. Takabatake, T., et al., *Low serum creatinine levels in severe hepatic disease*. Arch Intern Med, 1988. **148**(6): p. 1313-5.

20. Hartleb, M. and K. Gutkowski, *Kidneys in chronic liver diseases*. World J Gastroenterol, 2012. **18**(24): p. 3035-49.
21. Verbeeck, R.K. and F.T. Musuamba, *Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction*. Eur J Clin Pharmacol, 2009. **65**(8): p. 757-73.
22. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. Ann Intern Med, 1999. **130**(6): p. 461-70.
23. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Ann Intern Med, 2009. **150**(9): p. 604-12.
24. Dettli, L., *Drug dosage in renal disease*. Clin Pharmacokinet, 1976. **1**(2): p. 126-34.
25. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron, 1976. **16**(1): p. 31-41.
26. Levey, A.S. and L.A. Stevens, *Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions*. Am J Kidney Dis, 2010. **55**(4): p. 622-7.
27. Botev, R., et al., *Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas compared to renal inulin clearance*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(5): p. 899-906.
28. Park, E.J., et al., *The influence of body size descriptors on the estimation of kidney function in normal weight, overweight, obese, and morbidly obese adults*. Ann Pharmacother, 2012. **46**(3): p. 317-28.
29. Pequignot, R., et al., *Renal function in older hospital patients is more accurately estimated using the Cockcroft-Gault formula than the modification diet in renal disease formula*. J Am Geriatr Soc, 2009. **57**(9): p. 1638-43.
30. Rule, A.D., et al., *Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease*. Ann Intern Med, 2004. **141**(12): p. 929-37.
31. Inker, L.A., et al., *Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C*. N Engl J Med, 2012. **367**(1): p. 20-9.
32. Girndt, M., et al., *The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1)*. Dtsch Arztebl Int, 2016. **113**(6): p. 85-91.
33. Schaeffner, E.S., et al., *Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older*. Ann Intern Med, 2012. **157**(7): p. 471-81.
34. Beyer, M., et al., *Mehr Sicherheit in der Arzneitherapie*, in *KBV Praxiswissen*, 2012, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Berlin. p. 1-25.
35. Coresh, J., et al., *Prevalence of chronic kidney disease in the United States*. JAMA, 2007. **298**(17): p. 2038-47.
36. Saran, R., et al., *US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States*. Am J Kidney Dis, 2017. **69**(3 Suppl 1): p. A7-A8.
37. Clase, C.M., A.X. Garg, and B.A. Kiberd, *Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(5): p. 1338-49.
38. Kenny, T. *Chronic Kidney Disease*. 2014 25.09.2014 19.07.2016]; Available from: <http://patient.info/health/chronic-kidney-disease-leaflet#section4>.
39. Falconnier, A.D., et al., *Drug dosage in patients with renal failure optimized by immediate concurrent feedback*. J Gen Intern Med, 2001. **16**(6): p. 369-75.

40. Fritz, D., et al., *Comparative evaluation of three clinical decision support systems: prospective screening for medication errors in 100 medical inpatients*. Eur J Clin Pharmacol, 2012. **68**(8): p. 1209-19.
41. Chertow, G.M., et al., *Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency*. JAMA, 2001. **286**(22): p. 2839-44.
42. Bertsche, T., et al., *Pro-active provision of drug information as a technique to address overdosing in intensive-care patients with renal insufficiency*. Eur J Clin Pharmacol, 2009. **65**(8): p. 823-9.
43. Munar, M.Y. and H. Singh, *Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease*. Am Fam Physician, 2007. **75**(10): p. 1487-96.
44. Stock, I., *Besonderheiten der Antibiotika-Therapie bei älteren Menschen*. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten, 2012. **3**(35): p. 84-92.
45. Swan, S.K. and W.M. Bennett, *Drug dosing guidelines in patients with renal failure*. West J Med, 1992. **156**(6): p. 633-8.
46. Slugg, P.H., M.T. Haug, 3rd, and C.E. Pippenger, *Ranitidine pharmacokinetics and adverse central nervous system reactions*. Arch Intern Med, 1992. **152**(11): p. 2325-9.
47. Pestotnik, S.L., et al., *Prospective surveillance of imipenem/cilastatin use and associated seizures using a hospital information system*. Ann Pharmacother, 1993. **27**(4): p. 497-501.
48. *Fachinformation V-Fend Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung*, 2016, PFIZER PHARMA PFE GmbH: Berlin. p. 1-16.
49. Haefeli, W.E. *Dosing. Hilfsmittel zur Arzneimittelanwendung und -Sicherheit* 1998-2017 24.04.2017 [cited 2013-2017; Available from: www.dosing.de].
50. Keller, F., et al., *Unifying concept of pharmacokinetics derived from drug distribution and elimination in renal failure*. Int J Clin Pharmacol Ther, 1995. **33**(10): p. 546-9.
51. Sica, D.A., *Diuretic use in renal disease*. Nat Rev Nephrol, 2011. **8**(2): p. 100-9.
52. Naber, K. and F. Wagenlehner, *S3 AWMF-Leitlinie Harnwegsinfektionen: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten* 2010, AWMF Register-Nr. 043/044.
53. Gupta, K., et al., *International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(5): p. e103-20.
54. *Fachinformation Nitrofurantoin-ratiopharm 100 mg Retardkapseln*, 2014, Ratiopharm GmbH: Ulm. p. 1-5.
55. Geerts, A.F., et al., *Ineffectiveness and adverse events of nitrofurantoin in women with urinary tract infection and renal impairment in primary care*. Eur J Clin Pharmacol, 2013. **69**(9): p. 1701-7.
56. Oplinger, M. and C.O. Andrews, *Nitrofurantoin contraindication in patients with a creatinine clearance below 60 mL/min: looking for the evidence*. Ann Pharmacother, 2013. **47**(1): p. 106-11.
57. Sachs, J., et al., *Effect of renal function on urinary recovery of orally administered nitrofurantoin*. N Engl J Med, 1968. **278**(19): p. 1032-5.
58. Tsujimoto, M., et al., *Effects of decreased vitamin D and accumulated uremic toxin on human CYP3A4 activity in patients with end-stage renal disease*. Toxins (Basel), 2013. **5**(8): p. 1475-85.

59. Naud, J., et al., *Effects of chronic renal failure on kidney drug transporters and cytochrome P450 in rats*. Drug Metab Dispos, 2011. **39**(8): p. 1363-9.
60. Momper, J.D., R. Venkataramanan, and T.D. Nolin, *Nonrenal drug clearance in CKD: Searching for the path less traveled*. Adv Chronic Kidney Dis, 2010. **17**(5): p. 384-91.
61. Velenosi, T.J., et al., *Down-regulation of hepatic CYP3A and CYP2C mediated metabolism in rats with moderate chronic kidney disease*. Drug Metab Dispos, 2012. **40**(8): p. 1508-14.
62. Yeung, C.K., et al., *Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport*. Kidney Int, 2014. **85**(3): p. 522-8.
63. Sun, H., et al., *Hepatic clearance, but not gut availability, of erythromycin is altered in patients with end-stage renal disease*. Clin Pharmacol Ther, 2010. **87**(4): p. 465-72.
64. De Martin, S., et al., *Differential effect of chronic renal failure on the pharmacokinetics of lidocaine in patients receiving and not receiving hemodialysis*. Clin Pharmacol Ther, 2006. **80**(6): p. 597-606.
65. Ulldemolins, M., et al., *The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients*. Clin Pharmacokinet, 2011. **50**(2): p. 99-110.
66. Benet, L.Z. and B.A. Hoener, *Changes in plasma protein binding have little clinical relevance*. Clin Pharmacol Ther, 2002. **71**(3): p. 115-21.
67. Gurevich, K.G., *Effect of blood protein concentrations on drug-dosing regimes: practical guidance*. Theor Biol Med Model, 2013. **10**: p. 20.
68. Hayashi, Y., et al., *beta-Lactam therapeutic drug monitoring in the critically ill: optimising drug exposure in patients with fluctuating renal function and hypoalbuminaemia*. Int J Antimicrob Agents, 2013. **41**(2): p. 162-6.
69. Cantu, T.G., et al., *Drug prescribing for patients with changing renal function*. Am J Hosp Pharm, 1992. **49**(12): p. 2944-8.
70. Bundesministerium für Gesundheit, *Aktionsplan 2010 – 2012 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland*, 2010, Bundesministerium für Gesundheit: Berlin.
71. Ausschuss Unit-Dose, *Krankenhäuser mit elektronischer Verordnungsunterstützung und Unit-Dose*, 2015, Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA e.V.): Berlin.
72. *ASHP guidelines on preventing medication errors in hospitals*. Am J Hosp Pharm, 1993. **50**(2): p. 305-14.
73. Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker ADKA e.V., *ADKA Zielepapier 2014*, 2014: Berlin. p. 1-27.
74. European Association of Hospital Pharmacists, *Development of EAHP*. European Journal of Hospital Pharmacy, 2004. **10**(6): p. 106-107.
75. Lip, G.Y., *Stroke and bleeding risk assessment in atrial fibrillation: when, how, and why?* Eur Heart J, 2013. **34**(14): p. 1041-9.
76. Kubitz, D., et al., *Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor*. Br J Clin Pharmacol, 2010. **70**(5): p. 703-12.
77. Sardar, P., et al., *Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials*. Can J Cardiol, 2014. **30**(8): p. 888-97.
78. Stangier, J., et al., *Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study*. Clin Pharmacokinet, 2010. **49**(4): p. 259-68.

79. Wang, X., et al., *Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis*. J Clin Pharmacol, 2016. **56**(5): p. 628-36.
80. Ashley, C. and A. Currie, *The Renal Drug Handbook*. 3rd ed2009, Oxford: Radcliffe Publishing.
81. Aronoff, G., et al., *Drug Prescribing in Renal Failure. Dosing Guidelines for Adults and Children*. 5th ed2007, East Peoria (IL): Versa Press. 272.
82. U.S. National Library of Medicine, *Medline*, 1946 to the present: Bethesda (MD).
83. UpToDate, 2017, Wolters Kluwer Health: Alphen aan den Rijn [NL].
84. DRUGDEX System (Micromedex Solutions) 2017, Truven Health Analytics: Greenwood Village (US).
85. Fachinformation Clexane und Clexane multidose, 2017, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Frankfurt am Main. p. 12.
86. Clexane (Enoxaparin-Natrium): Aktualisierung der Angabe der Arzneimittelstärke, Erweiterung des Dosisregimes bei TVT/LE und Empfehlungen zur Anwendung bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion 2017, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Berlin. p. 3.
87. Fachinformation Marcumar 3mg Tabletten, 2015, Meda Pharma GmbH & Co. KG: Frankfurt. p. 6.
88. Fachinformation Meloxicam-ratiopharm 7,5mg/ 15mg Tabletten, 2016, ratiopharm GmbH: Ulm. p. 6.
89. Fachinformation Ibu-ratiopharm 400mg/ 600mg/ 800mg Tabletten, 2015, ratiopharm GmbH: Ulm. p. 6.
90. Fachinformation Arcoxia Filmtabletten 30mg/ 60mg/ 90mg/ 120mg, 2016, MERCK SHARP & DOHME B.V.: Haar. p. 9.
91. Fachinformation Torasemid-ratiopharm 200mg Tabletten, 2014, ratiopharm GmbH: Ulm. p. 4.
92. Fachinformation Lasix 20mg/ 40mg Injektionslösung, 250mg Infusionslösung, 2016, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Frankfurt am Main. p. 6.
93. Fleiss, J.L. and J. Cohen, *The equivalence of weighted kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability*. Educational and Psychological Measurement, 1973. **33**: p. 7.
94. Sweileh, W.M., et al., *Medication dosing errors in hospitalized patients with renal impairment: a study in Palestine*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2007. **16**(8): p. 908-12.
95. Schnurrer, J.U., D.O. Stichtenoth, and J.C. Frolich, *Knowledge on drug dosages of ward physicians*. Eur J Clin Pharmacol, 2002. **58**(1): p. 65-7.
96. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände ABDA, *Faktenblatt Polymedikation*, 2015: Berlin. p. 1-4.
97. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, *Hausärztliche Leitlinie Multimedikation. Empfehlungen zum Umgang mit Multimedikation bei Erwachsenen und geriatrischen Patienten.*, 2013. p. 1-104.
98. Maher, R.L., J. Hanlon, and E.R. Hajjar, *Clinical consequences of polypharmacy in elderly*. Expert Opin Drug Saf, 2014. **13**(1): p. 57-65.
99. ISMP List of High-Alert Medications in Acute Care Settings. 2014 2014 18.07.2017]; Available from: <http://www.ismp.org/Tools/institutionalhighAlert.asp>.
100. Katja de With, et al., *S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus*, S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI) (federführend) in Zusammenarbeit mit den folgenden

- Fachgesellschaften/Verbänden/Institutionen: Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V. (ADKA), et al., Editors. 2013: Berlin. p. 57.
101. Kanjanarat, P., et al., *Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review*. Am J Health Syst Pharm, 2003. **60**(17): p. 1750-9.
102. Fanikos, J., et al., *Medication errors associated with anticoagulant therapy in the hospital*. Am J Cardiol, 2004. **94**(4): p. 532-5.
103. Haustein, K.O. and G. Huller, *Pharmacokinetics of phenprocoumon*. Int J Clin Pharmacol Ther, 1994. **32**(4): p. 192-7.
104. Ufer, M., *Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol*. Clin Pharmacokinet, 2005. **44**(12): p. 1227-46.
105. Limdi, N.A., et al., *Warfarin dosing in patients with impaired kidney function*. Am J Kidney Dis, 2010. **56**(5): p. 823-31.
106. Jobski, K., S. Behr, and E. Garbe, *Drug interactions with phenprocoumon and the risk of serious haemorrhage: a nested case-control study in a large population-based German database*. Eur J Clin Pharmacol, 2011. **67**(9): p. 941-51.
107. Raveh, D., et al., *Longitudinal surveillance of antibiotic use in the hospital*. QJM, 2001. **94**(3): p. 141-52.
108. Winterstein, A.G., et al., *Nature and causes of clinically significant medication errors in a tertiary care hospital*. Am J Health Syst Pharm, 2004. **61**(18): p. 1908-16.
109. Grill, E., et al., *Effects of pharmaceutical counselling on antimicrobial use in surgical wards: intervention study with historical control group*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2011. **20**(7): p. 739-46.
110. Lewis, S.J. and B.A. Mueller, *Antibiotic dosing in critically ill patients receiving CRRT: underdosing is overprevalent*. Semin Dial, 2014. **27**(5): p. 441-5.
111. Longo, C., et al., *The effect of obesity on antibiotic treatment failure: a historical cohort study*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2013. **22**(9): p. 970-6.
112. Hobbs, A.L., et al., *Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics*. Pharmacotherapy, 2015. **35**(11): p. 1063-75.
113. Martinez, M.N., M.G. Papich, and G.L. Drusano, *Dosing regimen matters: the importance of early intervention and rapid attainment of the pharmacokinetic/pharmacodynamic target*. Antimicrob Agents Chemother, 2012. **56**(6): p. 2795-805.
114. Lipsitch, M. and B.R. Levin, *The population dynamics of antimicrobial chemotherapy*. Antimicrob Agents Chemother, 1997. **41**(2): p. 363-73.
115. Guillemot, D., et al., *Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae*. JAMA, 1998. **279**(5): p. 365-70.
116. Kuo, H.W., et al., *Analgesic use and the risk for progression of chronic kidney disease*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2010. **19**(7): p. 745-51.
117. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J, 2016. **37**(27): p. 2129-2200.
118. Yancy, C.W., et al., *2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America*. Circulation, 2017. **136**(6): p. e137-e161.

119. *Fachinformation Aldactone 25mg Tabletten*, 2017, Riemser Pharma GmbH: Greifswald. p. 4.
120. Cruz, C.S., A.A. Cruz, and C.A. Marcilio de Souza, *Hyperkalaemia in congestive heart failure patients using ACE inhibitors and spironolactone*. *Nephrol Dial Transplant*, 2003. **18**(9): p. 1814-9.
121. Schepkens, H., et al., *Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases*. *Am J Med*, 2001. **110**(6): p. 438-41.
122. Edwards, N.C., et al., *The safety and tolerability of spironolactone in patients with mild to moderate chronic kidney disease*. *Br J Clin Pharmacol*, 2012. **73**(3): p. 447-54.
123. Agrawal, S., et al., *Heart failure and chronic kidney disease: should we use spironolactone?* *Am J Med Sci*, 2015. **350**(2): p. 147-51.
124. Shah, K.B., et al., *The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **46**(5): p. 845-9.
125. Janzen, R.W.C., *Off-Label-Use im Behandlungsalltag*, in *Arzneiverordnung in der Praxis 2016*, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Berlin. p. 6.
126. *Fachinformation HCT-ratiopharm 25mg Tabletten* 2014, ratiopharm GmbH: Ulm. p. 1-5.
127. Fliser, D., et al., *Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure*. *Kidney Int*, 1994. **46**(2): p. 482-8.
128. Knauf, H. and E. Mutschler, *Diuretic effectiveness of hydrochlorothiazide and furosemide alone and in combination in chronic renal failure*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995. **26**(3): p. 394-400.
129. Koordinierungsgruppe zur Umsetzung und Fortschreibung des Aktionsplans des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie in Deutschland (Aktionsplan AMTS), *Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)*. *Krankenhauspharmazie* 2014. **11**(35): p. 5.
130. Hoonhout, L.H., et al., *Nature, occurrence and consequences of medication-related adverse events during hospitalization: a retrospective chart review in the Netherlands*. *Drug Saf*, 2010. **33**(10): p. 853-64.
131. Leape, L.L., et al., *The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II*. *N Engl J Med*, 1991. **324**(6): p. 377-84.
132. Bates, D.W., et al., *Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group*. *JAMA*, 1995. **274**(1): p. 29-34.
133. in *To Err is Human: Building a Safer Health System*, L.T. Kohn, J.M. Corrigan, and M.S. Donaldson, Editors. 2000: Washington (DC).
134. Winterstein, A.G., et al., *Identifying clinically significant preventable adverse drug events through a hospital's database of adverse drug reaction reports*. *Am J Health Syst Pharm*, 2002. **59**(18): p. 1742-9.
135. Ollenschläger, G., *Medizinische Risiken, Fehler und Patientensicherheit. Zur Situation in Deutschland*. *Schweizerische Ärztezeitung*, 2001. **82**(26): p. 1404-1410.
136. Thomeczek C, B.W., Conen D, Ekkernkamp A, Everz D, Fischer G, Gerlach F, Gibis B, Gramsch E, Jonitz G, Klakow-Frank R, Oesingmann U, Schirmer HD, Smentkowski U, Ziegler M, Ollenschlaeger G., *Das Glossar Patientensicherheit – Ein Beitrag zur Definitionsbestimmung und zum Verständnis der Thematik*

- „Patientensicherheit“ und „Fehler in der Medizin“. Gesundheitswesen, 2004. **66**(12): p. 833-840.
137. Schneeweiss, S., et al., *Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study*. Eur J Clin Pharmacol, 2002. **58**(4): p. 285-91.
138. Howard, R.L., et al., *Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review*. Br J Clin Pharmacol, 2007. **63**(2): p. 136-47.
139. Ponticelli, C., G. Sala, and R.J. Glassock, *Drug management in the elderly adult with chronic kidney disease: a review for the primary care physician*. Mayo Clin Proc, 2015. **90**(5): p. 633-45.
140. McPhillips, H.A., et al., *Potential medication dosing errors in outpatient pediatrics*. J Pediatr, 2005. **147**(6): p. 761-7.
141. Dean, B., et al., *Causes of prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study*. Lancet, 2002. **359**(9315): p. 1373-8.
142. Shekelle, P.G., et al., *The top patient safety strategies that can be encouraged for adoption now*. Ann Intern Med, 2013. **158**(5 Pt 2): p. 365-8.
143. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. *SOP Medication Reconciliation*. 2015 25.08.2015 25.07.2017]; Available from: <http://www.aezq.de/patientensicherheit/h5s/high5s-medrec>.
144. Zhai, X.B., D.D. Tian, and X.Y. Liu, *The role of the clinical pharmacist in reducing mortality in hospitalized cardiac patients: A prospective, nonrandomized controlled trial using propensity score methods*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2015. **53**(3): p. 220-9.
145. Hinnerk Feldwisch-Drentrup. *Niedersachsen will flächendeckend Stationsapotheker einführen*. 2017 31.03.2017 25.07.2017]; Available from: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2017/03/31/niedersachsen-will-flaechendeckend-stationsapotheker-einfuehren/chapter:2>.
146. Nuckols, T.K., et al., *The effectiveness of computerized order entry at reducing preventable adverse drug events and medication errors in hospital settings: a systematic review and meta-analysis*. Syst Rev, 2014. **3**: p. 56.
147. Milani, R.V., S.A. Oleck, and C.J. Lavie, *Medication errors in patients with severe chronic kidney disease and acute coronary syndrome: the impact of computer-assisted decision support*. Mayo Clin Proc, 2011. **86**(12): p. 1161-4.
148. MacDougall, C. and R.E. Polk, *Antimicrobial stewardship programs in health care systems*. Clin Microbiol Rev, 2005. **18**(4): p. 638-56.
149. Deuster, S., I. Roten, and S. Muehlebach, *Implementation of treatment guidelines to support judicious use of antibiotic therapy*. J Clin Pharm Ther, 2010. **35**(1): p. 71-8.
150. Maaskant, J.M., et al., *Interventions for reducing medication errors in children in hospital*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(3): p. CD006208.
151. Lopez, A.S., et al., *Interventions for reducing medication errors in hospitalised adults*.
152. Hellden, A., et al., *Renal function estimations and dose recommendations for dabigatran, gabapentin and valaciclovir: a data simulation study focused on the elderly*. BMJ Open, 2013. **3**(4).
153. Botev, R., et al., *The clinician and estimation of glomerular filtration rate by creatinine-based formulas: current limitations and quo vadis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. **6**(4): p. 937-50.
154. National Kidney Foundation, *Frequently asked questions about GFR estimates*, 2014: New York. p. 1-19.

155. 2016-2017 *Targeted Medication Safety Best Practices for Hospitals*, Institute for Safe Medication Practices (ISMP), Editor 2016: Horsham, PA (USA).
156. U.S. Department of Health and Human Services and Federal Drug Administration (FDA), *Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling*. 1998.
157. U.S. Department of Health and Human Services and Federal Drug Administration (FDA), *Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis and Impact on Dosing and Labeling*. 2010.
158. European Medicines Agency and Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA CHMP), *Note for Guidance on the Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal Products in Patients with Impaired Renal Function*. 2004.
159. European Medicines Agency and Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA CHMP), *Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function*, 2015, European Medicines Agency: London (UK). p. 15.
160. Lebert, C. and H. Derendorf, *Therapeutisches Drug-Monitoring von Vancomycin bei Erwachsenen*. Krankenhauspharmazie, 2013(34): p. 226-39.
161. Bundesministerium für Gesundheit. *Das E-Health Gesetz*. 15.03.2017 20.07.2017]; Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/e-health-gesetz/e-health.html>.
162. Bundesministerium für Gesundheit. *Das Krankenhausstrukturgesetz (KHSG)*. 04.01.2016 20.07.2017]; Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/krankenhausstrukturgesetz/khsg.html>.
163. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). *Verkehrsfähige Arzneimittel im Zuständigkeitsbereich des BfArM*. 2013 13.07.2016 19.07.2016]; Available from: http://www.bfarm.de/DE/Service/Statistik/AM_statistik/statistik-verkf-am-zustBfArM.html;jsessionid=A1B8DB382438131A88FCADBDAECC52D1.1_cid340.

7. Anhang

7.1. Einteilung eingesetzter Wirkstoffe nach Nierenfunktion

| ATC-Gruppe | Wirkstoff | Tage ³ | DANI ⁴ |
|--------------------------------|---------------------------------------|-------------------|-------------------|
| B01 - Antithrombotische Mittel | Enoxaparin | 1619 | Ja |
| | ASS (Thrombozytenaggregationshemmung) | 1539 | Nein |
| | Clopidogrel | 427 | Nein |
| | Phenprocoumon | 291 | Ja |
| | Rivaroxaban | 162 | Ja |
| | Tinzaparin | 132 | Ja |
| | Heparin | 57 | Ja |
| | Danaparoid | 37 | Ja |
| | Ticagrelor | 34 | Nein |
| | Prasugrel | 31 | Nein |
| | Dipyridamol | 19 | Nein |
| | Dabigatran | 15 | Ja |
| | Apixaban | 1 | Ja |
| | Warfarin | 1 | Nein |
| C03 - Diuretika | Torasemid | 910 | Nein |
| | Furosemid | 755 | Nein |
| | Hydrochlorothiazid (HCT) | 599 | Ja |
| | Spironolacton | 458 | Ja |
| | Xipamid | 52 | Nein |
| | Triamteren | 38 | Ja |
| | Eplerenon | 25 | Ja |
| | Amilorid | 6 | Ja |
| | Indapamid | 4 | Ja |
| N02 - Analgetika | Metamizol | 1160 | Ja |
| | Oxycodon | 492 | Nein |
| | Tilidin | 319 | Nein |
| | Paracetamol | 187 | Ja |
| | Tramadol | 107 | Ja |
| | Piritramid | 71 | Nein |
| | Tapentadol | 57 | Ja |
| | Buprenorphin | 27 | Nein |
| | Hydromorphon | 18 | Nein |
| | Fentanyl | 13 | Nein |
| | Morphin | 6 | Ja |
| | ASS (analgetische Dosierung) | 4 | Ja |

³ Summe aller Krankenhaustage, an denen eine dokumentierte Verordnung des Wirkstoffs stattfand.

⁴ DANI: Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. Gemeint ist, ob eine Berücksichtigung der Nierenfunktion bei der Therapie mit diesem Wirkstoff grundsätzlich notwendig ist.

| ATC-Gruppe | Wirkstoff | Tage ³ | DANI ⁴ |
|---|-----------------------|-------------------|-------------------|
| C07 - Beta-Adrenozeptor-Antagonisten | Bisoprolol | 1516 | Ja |
| | Metoprolol | 438 | Nein |
| | Propranolol | 39 | Nein |
| | Carvedilol | 18 | Nein |
| | Nebivolol | 15 | Nein |
| C09 - Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System | Ramipril | 1124 | Ja |
| | Valsartan | 255 | Nein |
| | Enalapril | 240 | Nein |
| | Candesartan | 71 | Nein |
| | Irbesartan | 35 | Nein |
| | Losartan | 24 | Nein |
| | Olmesartan | 7 | Ja |
| | Aliskiren | 24 | Ja |
| | Perindopril | 4 | Ja |
| | Eprosartan | 3 | Nein |
| | Benazepril | 1 | Ja |
| C10 - Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen | Simvastatin | 1406 | Nein |
| | Atorvastatin | 85 | Nein |
| | Ezetimib | 65 | Nein |
| | Pravastatin | 33 | Nein |
| | Rosuvastatin | 7 | Ja |
| | Lovastatin | 6 | Nein |
| | Fluvastatin | 2 | Nein |
| A02 - Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen | Pantoprazol | 1428 | Nein |
| | Omeprazol | 149 | Nein |
| | Esomeprazol | 10 | Nein |
| | Sucralfat | 9 | Ja |
| | Ranitidin | 4 | Ja |
| A12 - Mineralstoffe | Kalium, alle Salze | 952 | Nein |
| | Calcium, alle Salze | 326 | Nein |
| | Magnesium, alle Salze | 137 | Nein |
| | Zink | 47 | Nein |
| | Natriumchlorid | 40 | Nein |
| J01 - Antibiotika, systemisch | Cefuroxim | 236 | Ja |
| | Piperacillin | 183 | Ja |
| | Tazobactam | 183 | Ja |
| | Ciprofloxacin | 138 | Ja |
| | Cephazolin | 72 | Ja |
| | Clarithromycin | 65 | Ja |
| | Ampicillin | 56 | Ja |
| | Vancomycin | 46 | Ja |
| | Sulbactam | 42 | Ja |
| | Sultamicillin | 31 | Ja |
| | Flucloxacillin | 30 | Ja |

| ATC-Gruppe | Wirkstoff | Tage ³ | DANI ⁴ |
|--|------------------|-------------------|-------------------|
| | Moxifloxacin | 29 | Nein |
| | Imipenem | 27 | Ja |
| | Clindamycin | 25 | Nein |
| | Cilastatin | 27 | Ja |
| | Gentamicin | 17 | Ja |
| | Meropenem | 17 | Ja |
| | Linezolid | 15 | Nein |
| | Cotrimoxazol | 13 | Ja |
| | Ceftriaxon | 9 | Nein |
| | Nitrofurantoin | 7 | Ja |
| | Amoxicillin | 5 | Ja |
| | Erythromycin | 1 | Ja |
| | Fosfomycin | 1 | Ja |
| A10 - Antidiabetika | Insulin.human | 304 | Nein |
| | Insulin.glargin | 196 | Nein |
| | Metformin | 146 | Ja |
| | Insulin.Isophan | 100 | Nein |
| | Sitagliptin | 95 | Ja |
| | Repaglinid | 92 | Nein |
| | Insulin.aspart | 78 | Nein |
| | Insulin.determir | 77 | Nein |
| | Glimepirid | 64 | Ja |
| | Insulin.lispro | 39 | Nein |
| | Vildagliptin | 37 | Ja |
| | Insulin.glulisin | 19 | Nein |
| | Gliquidon | 13 | Ja |
| | Liraglutid | 9 | Ja |
| | Exenatid | 8 | Ja |
| | Glibenclamid | 3 | Ja |
| R03 - Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen | Formoterol | 211 | Nein |
| | Tiotropium | 167 | Nein |
| | Salbutamol | 174 | Nein |
| | Ipratropium | 158 | Nein |
| | Budesonid | 123 | Nein |
| | Fluticason | 100 | Nein |
| | Salmeterol | 99 | Nein |
| | Beclometason | 36 | Nein |
| | Glycopyrronium | 23 | Nein |
| | Theophyllin | 13 | Nein |
| | Fenoterol | 12 | Nein |
| | Acridinium | 10 | Nein |
| | Roflumilast | 2 | Nein |
| | Terbutalin | 2 | Nein |
| | Montelukast | 1 | Nein |

| ATC-Gruppe | Wirkstoff | Tage ³ | DANI ⁴ |
|---|---------------------------------|-------------------|-------------------|
| N05 - Psycholeptika | Zopiclon | 291 | Nein |
| | Zolpidem | 117 | Nein |
| | Quetiapin | 93 | Nein |
| | Melperon | 85 | Nein |
| | Lorazepam | 84 | Nein |
| | Risperidon | 75 | Ja |
| | Baldrian | 75 | Nein |
| | Diazepam | 48 | Ja |
| | Oxazepam | 40 | Nein |
| | Sulpirid | 25 | Ja |
| | Promethazin | 21 | Nein |
| | Clozapin | 18 | Ja |
| | Lormetazepam | 17 | Nein |
| | Lithium | 9 | Ja |
| | Olanzapin | 8 | Nein |
| | Haloperidol | 1 | Nein |
| | Melatonin | 1 | Nein |
| | Triazolam | 1 | Nein |
| H03 - Schilddrüsentherapie | L-Thyroxin | 767 | Nein |
| | Carbimazol | 80 | Nein |
| | Jod | 60 | Nein |
| | Natriumperchlorat | 43 | Nein |
| | Thiamazol | 6 | Nein |
| V03 - Alle übrigen therapeutischen Mittel | Naloxon | 742 | Nein |
| | Lanthan | 28 | Nein |
| | Sevelamer | 22 | Nein |
| | Polysulfonsäure.Austauscherharz | 6 | Nein |
| N06 - Psychoanaleptika | Citalopram | 205 | Ja |
| | Mirtazapin | 202 | Ja |
| | Amitriptylin | 96 | Ja |
| | Doxepin | 65 | Nein |
| | Venlafaxin | 48 | Ja |
| | Paroxetin | 41 | Nein |
| | Sertralin | 24 | Nein |
| | Escitalopram | 23 | Nein |
| | Trimipramin | 21 | Nein |
| | Opipramol | 18 | Ja |
| | Galantamin | 12 | Nein |
| | Agomelatin | 10 | Nein |
| | Duloxetin | 10 | Ja |
| | Imipramin | 9 | Nein |
| | Memantin | 8 | Ja |
| C08 - Calciumkanalblocker | Amlodipin | 597 | Nein |
| | Lercanidipin | 92 | Ja |

| ATC-Gruppe | Wirkstoff | Tage ³ | DANI ⁴ |
|--|---------------------------------|-------------------|-------------------|
| | Nitrendipin | 23 | Nein |
| | Verapamil | 18 | Nein |
| | Diltiazem | 11 | Nein |
| | Felodipin | 3 | Nein |
| | Nifedipin | 1 | Nein |
| A11 - Vitamine | Colecalciferol | 348 | Nein |
| | Thiamin | 117 | Nein |
| | Calcitriol | 77 | Nein |
| | Alfacalcidol | 31 | Nein |
| C01 - Herztherapie | Amiodaron | 200 | Nein |
| | Digitoxin | 91 | Nein |
| | Digoxin | 83 | Ja |
| | Molsidomin | 59 | Nein |
| | Ranolazin | 30 | Ja |
| | Isosorbiddinitrat (ISDN) | 29 | Nein |
| | Glyceroltrinitrat | 24 | Nein |
| | Acetyldigoxin | 9 | Ja |
| | Metildigoxin | 9 | Ja |
| | Pentaerythryltetranitrat (PETN) | 5 | Nein |
| | Flecainid | 2 | Ja |
| | Dronedaron | 1 | Ja |
| G04 - Urologika | Tamsulosin | 366 | Nein |
| | Trospium | 46 | Ja |
| | Finasterid | 36 | Nein |
| | Solifenacin | 9 | Ja |
| | Propiverin | 6 | Nein |
| N04 - Antiparkinsonmittel | Levodopa | 158 | Nein |
| | Benserazid | 91 | Nein |
| | Carbidopa | 88 | Nein |
| | Pramipexol | 29 | Ja |
| | Entacapon | 21 | Nein |
| | Rasagilin | 11 | Nein |
| | Rotigotin | 11 | Nein |
| | Amantadin | 10 | Ja |
| | Biperiden | 9 | Nein |
| | Ropinirol | 2 | Ja |
| M04 - Gichtmittel | Allopurinol | 423 | Ja |
| | Febuxostat | 7 | Nein |
| M01 - Antiphlogistika und Antirheumatika | Ibuprofen | 144 | Ja |
| | Diclofenac | 108 | Ja |
| | Etoricoxib | 68 | Ja |
| | Sulfasalazin | 15 | Ja |
| | Meloxicam | 9 | Ja |
| | Celecoxib | 3 | Ja |

| ATC-Gruppe | Wirkstoff | Tage ³ | DANI ⁴ |
|--|---------------------------|-------------------|-------------------|
| R05 - Husten- und Erkältungsmittel | Acetylcystein | 293 | Nein |
| | Ambroxol | 29 | Nein |
| | Dihydrocodein | 25 | Ja |
| N03 - Antiepileptika | Pregabalin | 185 | Ja |
| | Gabapentin | 56 | Ja |
| | Levetiracetam | 23 | Ja |
| | Clonazepam | 18 | Nein |
| | Oxcarbazepin | 14 | Nein |
| | Carbamazepin | 11 | Nein |
| | Valproinsäure | 2 | Nein |
| A03 - Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen | Metoclopramid | 207 | Ja |
| | Simeticon | 47 | Nein |
| | Domperidon | 38 | Nein |
| | Butylscopolamin | 5 | Nein |
| H02 - Corticosteroide, systemisch | Prednisolon | 244 | Nein |
| | Methylprednisolon | 22 | Nein |
| | Prednison | 5 | Nein |
| | Fludrocortison | 4 | Ja |
| | Dexamethason | 1 | Nein |
| B03 - Antianämika | Eisen II | 199 | Nein |
| | Eisen III | 26 | Nein |
| | Folsäure | 19 | Nein |
| | Cyanocobalamin (Vit. B12) | 18 | Nein |
| | Epoetin alfa | 13 | Nein |
| C02 - Antihypertensiva | Doxazosin | 125 | Nein |
| | Moxonidin | 60 | Ja |
| | Clonidin | 48 | Nein |
| | Dihydralazin | 1 | Nein |
| A06 - Laxanzien | Lactulose | 112 | Nein |
| | Bisacodyl | 29 | Nein |
| | Natriumpicosulfat | 21 | Nein |
| | Glycerol | 3 | Nein |
| A07 - Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva | Saccharomyces cerevisiae | 109 | Nein |
| | Loperamid | 4 | Nein |
| B02 - Antihämorrhagika | Vitamin K | 85 | Nein |
| | Eltrombopag | 8 | Nein |
| M03 - Muskelrelaxanzien | Baclofen | 37 | Ja |
| | Methocarbamol | 23 | Nein |
| | Tolperison | 18 | Nein |
| P01 - Mittel gegen Protozoenerkrankungen | Metronidazol | 56 | Nein |
| S01 - Ophthalmika | Gentamicin | 15 | Nein |
| | Timolol | 11 | Nein |
| | Tetryzolin | 9 | Nein |

| ATC-Gruppe | Wirkstoff | Tage ³ | DANI ⁴ |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Latanoprost | 6 | Nein |
| | Travoprost | 4 | Nein |
| M05 - Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen | Ibandronsäure | 21 | Ja |
| | Alendronsäure | 20 | Ja |
| N07 - Andere Mittel für das Nervensystem | Bethanechol | 13 | Nein |
| | alpha.Liponsäure | 10 | Nein |
| | Betahistin | 9 | Nein |
| | Pyridostigmin | 8 | Ja |
| R06 - Antihistaminika, systemisch | Dimetinden | 37 | Nein |
| L02 – Endokrine Therapie | Flutamid | 17 | Nein |
| | Anastrozol | 10 | Nein |
| | Tamoxifen | 10 | Nein |
| L04 - Immunsuppressiva | Azathioprin | 26 | Nein |
| H05 - Calciumhomöostase | Cinacalcet | 24 | Nein |
| J04 - Mittel gegen Mykobakterien | Rifampicin | 24 | Nein |
| M09 - Andere Mittel gegen Störungen des Muskel-und Skelettsystems | Chinin | 22 | Nein |
| A16 - Andere Präparate des Alimentären Systems und des Stoffwechsels | Natriumbicarbonat | 18 | Nein |
| N01 - Anästhetika | Ropivacain | 16 | Nein |
| C04 - Periphere Vasodilatoren | Pentoxifyllin | 15 | Ja |
| A04 - Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit | Dimenhydrinat | 7 | Nein |
| | Ondansetron | 3 | Nein |
| G03 - Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems | Raloxifen | 9 | Ja |
| L01 - Antineoplastische Mittel | Ruxolitinib | 4 | Nein |
| | Erlotinib | 4 | Nein |
| | Methotrexat | 1 | Ja |
| R01 – Rhinologika | Xylometazolin | 9 | Nein |
| B05 - Blutersatz und Perfusionslösungen | Glucose | 5 | Nein |
| A05 - Gallen- und Lebertherapie | Ornithin | 4 | Ja |
| D07 - Dermatologische Corticosteroide, topisch | Betamethason | 1 | Nein |
| | Triclosan | 1 | Nein |
| J05 - Antivirale Mittel, systemisch | Tenofovir | 1 | Ja |
| | Brivudin | 1 | Nein |
| H01 - Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga | Terlipressin | 1 | Nein |

7.2. Dosierung ausgewählter Wirkstoffe bei eingeschränkter exkretorischer Nierenfunktion

| ATC-Gruppe | Wirkstoff | Hinweise | maximale Tagesdosis |
|---------------------------------|----------------------|---|--|
| B01 – Anti-thrombotische Mittel | Argatroban | $Q_0 = 0,84$ Festlegung für Auswertung Auswertung der Dosis aufgrund der individuellen Dosierung nach aPTT nicht standardisiert möglich. | Entfällt, Dosierung nach aPTT |
| | Clopidogrel | Q_0 nicht berechenbar Festlegung für Auswertung • <u>Standarddosierung</u> Loading-Dose 300mg/Tag Erhaltungsdosis 75mg/Tag | Loading-Dose 300mg/Tag Erhaltungsdosis 75mg/Tag |
| | Danaparoid | $Q_0 = 0,5$ Festlegung für Auswertung • <u>Standarddosierung TVT-Prophylaxe</u> 2x 750 Anti-Xa-Einheiten <u>GFR < 50ml/min:</u> Messung Anti-Xa-Spiegel • <u>Standarddosierung akute HIT</u> <u>Bolus</u> 2250 Anti-Xa-Einheiten < 55 kg KG: 1500 Anti-Xa-Einheiten 90 kg KG: 3750 Anti-Xa-Einheiten <u>Dauerinfusion</u> 400 Anti-Xa-Einheiten /h über 4 h, dann 300 Anti-Xa-Einheiten /h über 4 h, dann 150-200 Anti-Xa-Einheiten /h über 5-7 Tage <u>GFR < 50ml/min:</u> Messung Anti-Xa-Spiegel | Entfällt |
| | Enoxaparin | $Q_0 = 0,23$ Festlegung für Auswertung • <u>Standarddosierung TVT-Prophylaxe</u> 1x20mg bzw. 1x40mg <u>GFR < 30ml/min:</u> 1x20mg bzw. 1x30mg • <u>Standarddosierung Therapie</u> 2x1mg/kg Körpergewicht (KG) <u>GFR < 30ml/min:</u> 1x1mg/kg KG | Entfällt |
| | Heparin | $Q_0 = 0,8$ Hinweis: Nichtlineare Kinetik, Halbwertszeit nimmt mit steigender Dosierung zu. Festlegung für Auswertung • <u>Standarddosierung TVT-Prophylaxe</u> 2-3x 5000 IE oder 2x 7500 IE • <u>Standarddosierung Therapie</u> <u>Bolus:</u> 5000 IE <u>Dauerinfusion:</u> 1000 IE / h bis aPTT-Zielwert erreicht | <u>Prophylaxe:</u> 15.000 IE/Tag <u>Therapie:</u> entfällt, Dosierung nach aPTT |
| | Phenprocoumon | Festlegung für Auswertung Keine standardisierte Auswertung möglich, individuelle Dosistitration nach INR | Entfällt |

| ATC-Gruppe | Wirkstoff | Hinweise | maximale Tagesdosis |
|-----------------|--------------------|---|--|
| | Prasugrel | $Q_0 > 0,9$ Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> Pt. < 75 Jahre Loading-Dose 60mg Erhaltungsdosis 1x10mg Pt. > 75 Jahre oder KG < 60kg: Loading-Dose 60mg Erhaltungsdosis 1x5mg | Loading-Dose 60mg, Erhaltungsdosis 10mg |
| | Rivaroxaban | $Q_0 = 0,5$ Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung elektiver Gelenkersatz</u> 1x10mg KrCl < 15ml/min: Kontraindikation <u>Standarddosierung nicht-valvuläres VHF</u> 1x20mg KrCl 50-15ml/min: 1x 15mg KrCl < 15ml/min: Kontraindikation <u>Standarddosierung Therapie TVT/LE</u> Tag 1-21: 2x15mg Ab Tag 22: 1x20mg KrCl 50-15ml/min: ab Tag 22: 1x15-20mg KrCl < 15ml/min: Kontraindikation | 20mg TVT/LE (Tag 1-21): 30mg |
| | Ticagrelor | $Q_0 = 0,99$ Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung</u> Loading-Dose 1x180mg Erhaltungsdosis 2x 90mg | 180mg |
| | Tinzaparin | $Q_0 =$ unbekannt <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung Prophylaxe</u> 1x 3.500 IE. <u>Standarddosierung Therapie</u> 175 IE/ kg Körpergewicht KrCl < 30ml/min: Kontrolle Anti-Xa-Aktivität | Entfällt |
| | Warfarin | Festlegung für Auswertung Keine standardisierte Auswertung möglich, individuelle Dosistitration nach INR | Entfällt |
| C03 - Diuretika | Amilorid | $Q_0 = 0,25$ Hinweis: in Deutschland nur in Kombination mit Bendroflumethiazid, Furosemid oder HCT im Handel. Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung</u> 1x5-10mg KrCl < 30ml/min oder SKr > 1,8mg/dl: Kontraindikation | 10mg |
| | Eplerenon | $Q_0 = 0,98$ Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung:</u> 1x25-50mg KrCl 60-30ml/min: Initialdosis 25mg alle 2 Tage | 50mg |

| ATC-Gruppe | Wirkstoff | Hinweise | maximale Tagesdosis |
|------------|---------------------------------|--|---------------------|
| | | KrCl < 30ml/min: Kontraindikation | |
| | Furosemid | Q ₀ = 0,3 Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> • <u>Standarddosierung arterielle Hypertonie</u> 1x40mg oder 2x30mg • <u>Standarddosierung Ödemtherapie</u> 1x60mg oder 1x120-160mg • <u>GFR < 20ml/min:</u> Individuelle Dosistitration bis max. Tagesdosis zur Aufrechterhaltung der Diurese | 1000mg |
| | Hydrochlorothiazid (HCT) | Q ₀ = 0,05 Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> • <u>Standarddosierung arterielle Hypertonie</u> 1x12,5-25mg • <u>KrCl < 30ml/min oder SKrea > 1,8mg/dl:</u> Kontraindikation • <u>Standarddosierung Ödemtherapie</u> 1x25-50mg • <u>KrCl < 30ml/min oder SKrea > 1,8mg/dl:</u> Kontraindikation | 100mg |
| | Indapamid | Q ₀ = unbekannt Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> • <u>Standarddosierung</u> 1x 1,5-2,5mg • <u>KrCl < 30ml/min oder SKr > 1,8 mg/dl:</u> Kontraindikation | 2,5mg |
| | Spiro-lacton | Q ₀ = 1 Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> • <u>Standarddosierung Hyperaldosteronismus</u> 1-2x 100mg • <u>KrCl < 30ml/min oder SKrea > 1,8mg/dl:</u> Kontraindikation • <u>Standarddosierung Herzinsuff. (off-label)</u> 1x25mg • <u>KrCl < 30ml/min oder SKrea > 1,8mg/dl:</u> Kontraindikation | 400mg |
| | Torasemid | Q ₀ = 0,75 Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> • <u>Standarddosierung arterielle Hypertonie</u> 1x2,5-5mg • <u>Standarddosierung Ödemtherapie</u> 1x5-20mg • <u>KrCl < 20ml/min oder SKrea > 6mg/dl</u> Individuelle Dosistitration bis max. Tagesdosis zur Aufrechterhaltung der Diurese | 200mg |
| | Triamteren | Q ₀ > 0,7 Hinweis: in Deutschland nur in Kombination mit Propranolol, Furosemid, | 100mg |

| ATC-Gruppe | Wirkstoff | Hinweise | maximale Tagesdosis |
|-------------------------------|--|--|--|
| J01 - Antibiotika, systemisch | | HCT, Xipamid oder Bernetizid im Handel. Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung</u> 2x 50-100mg KrCl 74-50ml/min oder Serum-Krea 1,3-1,5mg/dl: 1x 50mg KrCl 50-30ml/min oder Serum-Krea 1,5-1,8mg/dl: 1x 25mg CrCl < 30ml/min oder Serum-Krea > 1,8mg/dl: Kontraindikation | |
| | Xipamid | $Q_0 = 1$ Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung</u> 1x 10-40mg <u>Eingeschränkte Nierenfunktion:</u> bis 80mg/Tag | 80mg |
| | Amoxicillin | $Q_0 = 0,1$ Hinweis: Amoxicillin im Städtischen Klinikum München nur p.o. als Monotherapie verfügbar. Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung PO</u> 2x 750-1000mg KrCl 30-10ml/min 2x 500mg KrCl < 10ml/min 1x 500mg | 3000mg |
| | Ampicillin und Ampicillin + Sulbactam | Q_0 (Ampicillin) = 0,06 Q_0 (Sulbactam) = 0,15-0,25 Hinweis: Ampicillin im Städtischen Klinikum München nicht p.o. verfügbar Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung Ampicillin Mono</u> 3x 500mg GFR < 30ml/min 3x 1000mg <u>Standarddosierung Ampicillin + Sulbactam</u> 3x 2000mg/ 1000mg GFR 30-15ml/min 2x 2000mg/ 1000mg GFR < 15ml/min 1x 2000mg/ 1000mg | 8.000mg/ 4.000mg Ampicillin + Sulbactam 15.000mg Ampicillin Mono |
| | Ceftriaxon | $Q_0 =$ nicht bestimmbar Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung</u> 1-2x 2000mg | 4000mg |

| ATC-Gruppe | Wirkstoff | Hinweise | maximale Tagesdosis |
|------------|-----------------------|---|---|
| | Cefuroxim | $Q_0 = 0,06$ Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung PO</u> 2x 500mg- 1000mg <u>GFR < 30ml/min</u> 1x 500mg <u>Standarddosierung IV</u> 3x 1500mg <u>GFR 30-10ml/min</u> 2x 750mg <u>GFR < 10ml/min</u> 1x 750mg | 2000mg PO 6000mg IV |
| | Cefazolin | $Q_0 = 0,06$ Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung</u> 3x 2000mg <u>GFR 43-10ml/min</u> 2x 1000mg <u>GFR < 10ml/min</u> 1x 1500mg | 12.000mg |
| | Ciprofloxacin | $Q_0 = 0,5$ Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung IV:</u> 3x 400mg <u>KrCl 60-31ml/min:</u> 2x 400mg <u>KrCl < 30ml/min</u> 1x 400mg <u>Standarddosierung PO:</u> 3x 500mg <u>KrCl 60-31ml/min:</u> 2x 500mg <u>KrCl < 30ml/min:</u> 1x 500mg | 1500mg PO 1200mg IV |
| | Clarithromycin | $Q_0 \geq 0,6$ Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung</u> 2x 500mg <u>KrCl < 30ml/min</u> 2x 250mg | 1000mg |
| | Clindamycin | $Q_0 = 0,8$ Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung PO</u> 3x 600mg <u>Standarddosierung IV</u> 3-4x 600mg | 1800mg PO 4800mg IV |
| | Cotrimoxazol | Q_0 (Trimethoprim) = 0,25 Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung</u> 2x 960mg <u>GFR 30-15ml/min</u> 2x 480mg <u>GFR < 15</u> Kontraindikation | Entfällt, bei Indikation PCP Körpergewichtsabhängige Dosierung |

| ATC-Gruppe | Wirkstoff | Hinweise | maximale Tagesdosis |
|------------|-----------------------|--|---------------------|
| | Erythromycin | $Q_0 > 0,8$ Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung</u> 3-4x 1000mg GFR < 30ml/min oder SKrea > 2mg/dl 2x 1000mg | 4000mg |
| | Flucloxacillin | $Q_0 = 0,3$ Hinweis: Anwendung im Rahmen der Studie nur IV Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung IV</u> 3x 2000mg <u>Standarddosierung IV Endokarditis</u> 4x 3000mg GFR < 18ml/min 4x 1500mg | 12.000mg |
| | Fosfomycin | $Q_0 = 0,1$ Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung IV</u> 3x 5000mg GFR 45ml/min oder SKrea 2mg/dl 4x 3000mg GFR 18ml/min oder SKrea 3,5mg/dl 3x 3000mg GFR 8ml/min oder SKrea 6mg/dl 2x 3000mg <u>Standarddosierung PO</u> 1x 3000mg GFR < 20ml/min Kontraindikation | 20.000mg |
| | Imipenem | Q_0 (Imipenem) = 0,3 Q_0 (Cilastatin) = 0,1 Hinweis: Alle Dosierungsangaben bezogen auf Anteil Imipenem Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung Patient > 70kg Körpergewicht (KG)</u> 4x 500mg oder 3x 1000mg KrCl 70-41ml/min 2x 1000mg KrCl 40-21ml/min 2x 500-1000mg KrCl 20-6ml/min 1x 500mg-1000mg <u>Standarddosierung Patient < 70kg KG</u> Standarddosierung gemäß obiger Festlegung <u>Individuelle Dosierungsberechnung</u> $(IST\text{-}Gewicht * Standarddosierung) / 70$ | 4000mg |
| | Linezolid | $Q_0 = 0,65$ Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung</u> 2x 600mg | 1200mg |

| ATC-Gruppe | Wirkstoff | Hinweise | maximale Tagesdosis |
|------------|----------------------------------|--|-----------------------|
| | Meropenem | $Q_0 = 0,24$ Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> Standarddosierung 3x1000mg oder 3x 2000mg GFR 50-26ml/min 2x 1000mg oder 2x 2000mg GFR 25- 10ml/min 2x 500mg oder 2x 1000mg GFR < 10ml/min 1x 500mg oder 1x 1000mg | 6000mg |
| | Metronidazol | $Q_0 = 0,85$ Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> Standarddosierung 3x400mg oder 3x500mg | 2000mg |
| | Moxifloxacin | $Q_0 = 0,8$ Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> Standarddosierung 1x 400mg | 400mg |
| | Nitrofurantoin | $Q_0 = 0,5$ Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> Standarddosierung Akuttherapie 3-4x 100mg Standarddosierung Suppresivtherapie 1-2x 100mg GFR < 60ml/min Kontraindikation | 400mg |
| | Piperacillin + Tazobactam | Q_0 (Piperacillin)= 0,3 Q_0 (Tazobactam)= 0,17 Hinweis: Piperacillin wurde während der Studie nur in Kombination mit Tazobactam eingesetzt. Alle Dosierungen bezogen auf Anteil Piperacillin. Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> Standarddosierung 3x 4000mg GFR < 20ml/min 2x 4000mg | 16.000mg Piperacillin |
| | Rifampicin | $Q_0 = 0,96$ Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> Standarddosierung 2x 300mg oder 2x 450mg | 1200mg |
| | Sultamicillin | $Q_0 = 0,06$ Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> Standarddosierung 2x 750mg GFR 14-5ml/min 1x 750mg GFR < 5 ml/min 1x 375mg | 1500mg |

| ATC-Gruppe | Wirkstoff | Hinweise | maximale Tagesdosis |
|--|---------------------|---|---------------------|
| M01 – Antiphlogistika und Antirheumatika | Celecoxib | $Q_0 > 0,7$ Festlegung für Auswertung • <u>Standarddosierung</u> 1-2x 100mg-200mg <u>GFR < 30ml/min</u> Kontraindikation | 400mg |
| | Diclofenac | $Q_0 = 1$ Festlegung für Auswertung • <u>Standarddosierung</u> Bis zu 150mg/Tag <u>GFR < 60ml/min</u> Anwendung nicht empfohlen | 150mg |
| | Etoricoxib | $Q_0 = 1$ Festlegung für Auswertung • <u>Standarddosierung</u> 1x 30-120mg <u>GFR < 30ml/min</u> Kontraindikation | 120mg |
| | Ibuprofen | $Q_0 = 1$ Festlegung für Auswertung • <u>Standarddosierung</u> Bis zu 2400mg/Tag <u>GFR < 30ml/min</u> Kontraindikation | 2400mg |
| | Meloxicam | $Q_0 = 0,99$ Festlegung für Auswertung • <u>Standarddosierung</u> 1x 7,5-15mg <u>GFR < 30ml/min</u> Kontraindikation | 15mg |
| N02 - Analgetika | Buprenorphin | $Q_0 = 1$ Festlegung für Auswertung • <u>Standarddosierung transdermales System</u> 5-40µg alle 7 Tage • <u>Standarddosierung PO</u> 2-24mg/ Tag | 24mg PO |
| | Fentanyl | $Q_0 = 0,9$ Festlegung für Auswertung Bewertung der Dosierung standardisiert nicht möglich | Entfällt |
| | Hydromorphon | $Q_0 = 0,25$ Festlegung für Auswertung Bewertung der Dosierung standardisiert nicht möglich | Entfällt |
| | Metamizol | $Q_0 > 0,8$ Hinweis: Q_0 gilt für den aktiven Metaboliten von Metamizol 4-N-Methylaminoantipyrin Festlegung für Auswertung • <u>Standarddosierung</u> 3-4x 1000mg <u>GFR < 30ml/min</u> 3x 1000mg | 4000mg |

| ATC-Gruppe | Wirkstoff | Hinweise | maximale Tagesdosis |
|------------|--------------------|---|---------------------|
| | Morphin | Q_0 (Morphin) = 0,9 Q_0 (Morphin-6-glucuronid) = 0,3 Festlegung für Auswertung Bewertung der Dosierung standardisiert nicht möglich | Entfällt |
| | Oxycodon | Q_0 = 0,89 Festlegung für Auswertung Bewertung der Dosierung standardisiert nicht möglich | Entfällt |
| | Paracetamol | Q_0 > 0,9 Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung</u> 3-4x 1000mg $GFR < 30\text{ml/min}$ Anwendung nicht empfohlen | 4000mg |
| | Tapentadol | Q_0 = 0,9 Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung</u> Nicht festgelegt $GFR < 30$ Kontraindikation | Entfällt |
| | Tilidin | Q_0 = 0,95 Festlegung für Auswertung <ul style="list-style-type: none"> <u>Standarddosierung</u> Bis zu 2x 300mg | 600mg |

7.3. Patienteninformation



Städtisches Klinikum München
Department Apotheke

Leitung
Dr. Steffen Amann

Kölner Platz 1, 80804 München

Tel. (089) 3068-2760
Fax (089) 3068-3952

www.klinikum-muenchen.de
www.medizet.de

Patienteninformation

Studie zur Prävalenz¹ einer eingeschränkten Nierenfunktion unter stationären Patienten sowie zur Anwendung von Arzneimitteln an der Schnittstelle ambulant/stationär und stationär/stationär

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,
dieses Informationsblatt informiert Sie über die oben genannte Studie. Bitte lesen Sie die beiliegende Information sorgfältig, für weitere Fragen stehen wir Ihnen selbstverständlich gerne zur Verfügung.

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an der hier geplanten Studie freiwillig ist und für Sie keinerlei Nachteile entstehen, wenn Sie sich gegen eine Teilnahme entscheiden.

Wer leitet die Studie?

Dr. Steffen Amann
Städt. Klinikum München GmbH
Chefapotheker Krankenhausapotheke Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

In Zusammenarbeit mit

Prof. Dr. Eva Grill
Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie
Ludwig-Maximilian-Universität München
Marchioninistrasse 17, 81377 München

Die Durchführung der Studie vor Ort erfolgt durch:

Apothekerin Monika Alter
Städtisches Klinikum München GmbH
Krankenhausapotheke Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

Wie genau heißt die Studie?

Studie zur Prävalenz¹ einer eingeschränkten Nierenfunktion unter stationären Patienten sowie zur Anwendung von Arzneimitteln an der Schnittstelle ambulant/stationär und stationär/stationär. Mit Prävalenz ist der Anteil der Patienten aus allen Patienten der Station gemeint, deren Nierenfunktion eingeschränkt ist.

Überblick über den derzeitigen Stand der Forschung

Die Hauptaufgabe der Nieren ist die Entgiftung des Körpers durch Harnbildung. Lässt die Nierenfunktion nach, können körpereigene oder körperfremde Stoffe nicht mehr richtig ausgeschieden werden, und sie sammeln sich im Körper an. Hierzu gehören auch zuvor eingenommene Arzneimittel.

Um Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimitteltherapie im Krankenhaus gewährleisten zu können, ist es notwendig, patientenspezifische Faktoren zu berücksichtigen. Gerade wenn die Nieren nicht mehr voll funktionsfähig sind, ist oftmals eine Anpassung der medikamentösen Therapie notwendig. Neben der Auswahl des richtigen Arzneimittels gehört dazu auch die Wahl der richtigen Dosierung, um Nebenwirkungen zu vermeiden.

¹ Der Begriff Prävalenz bezeichnet den Anteil an Patienten aus allen Patienten der Station, welche zum Zeitpunkt der Studie eine bestimmte Eigenschaft aufweisen. Im Fall der vorliegenden Studie soll der Anteil der Patienten aus allen Patienten der Station ermittelt werden, deren Nierenfunktion eingeschränkt ist.

> Medizet**Was sind unsere Ziele?**

Im Rahmen der Studie soll ermittelt werden, wie viele Patienten im Krankenhaus von einer eingeschränkten Nierenfunktion betroffen sind und welche Arzneimittel sie einnehmen. Daraus soll ermittelt werden, ob und in welcher Form Beratungsbedarf zum Thema Arzneimitteldosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion im Krankenhaus vorhanden ist.

Wie wird die Studie durchgeführt?

Die Studie ist eine reine Beobachtungsstudie, d.h. es werden lediglich Daten, die im Rahmen der Krankenhausdokumentation bereits vorhanden sind, dokumentiert und ausgewertet. Es wird keinerlei Einfluss auf Ihre Behandlung genommen. Auch sind keine zusätzlichen Untersuchungen oder Befragungen notwendig. Ihr stationärer Aufenthalt wird so weitergeführt, wie dies auch ohne die Studie der Fall wäre.

Was passiert, wenn Sie der Studienteilnahme zustimmen?

Wir werden Daten, die in Zusammenhang mit Ihrer Arzneimitteltherapie sowie Ihrer Nierenfunktion stehen, pseudonymisiert erheben und auswerten. Pseudonymisiert bedeutet, dass Ihr Name durch einen Code ersetzt wird, der weder Rückschlüsse auf Ihren Namen noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum zulässt. Als Teilnehmer der Studie fallen keine zusätzlichen Untersuchungen, Eingriffe oder Befragungen für Sie an. Nach Erteilung ihres Einverständnisses sind Sie für die Dauer Ihres stationären Aufenthaltes Teilnehmer der Studie. Diese Teilnahme endet automatisch nach Entlassung aus dem Krankenhaus. Danach werden keine Daten mehr erhoben.

Entstehen durch die Studienteilnahme irgendwelche Risiken für Sie?

Nein, für Sie entstehen keine Risiken durch eine Studienteilnahme. Ihr stationärer Aufenthalt wird so weitergeführt, wie dies auch ohne die Studie der Fall wäre.

Wie werden die Daten erhoben und ausgewertet?

Siehe gesonderte Einwilligungserklärung.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Eine Rücknahme einer zuvor erteilten Einverständniserklärung ist jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich. Es entsteht dadurch kein Nachteil für Ihre weitere Behandlung. Als Studienteilnehmer haben Sie das Recht, dass Sie auch nach vorheriger Einwilligung zur Teilnahme an der Studie jederzeit ohne Angabe eines Grundes von der Studienteilnahme zurücktreten können. Alle bereits über Sie erhobenen Daten werden dann automatisch vernichtet. Sie haben das Recht auf Auskunft über alle bei der Apothekerin vorhandenen personenbezogenen Daten über Sie. In diesen Fällen wenden Sie sich bitte an die Apothekerin, die Kontaktdaten finden Sie am Ende dieses Formblattes.

Sollten Fragen zur Studie oder zur Teilnahme an der Studie entstehen, ist eine telefonische Kontaktaufnahme der durchführenden Apothekerin jederzeit möglich. Bitte fragen Sie, wenn Sie etwas nicht verstanden haben oder wenn Sie mehr über die Studie wissen möchten. Fragen Sie bitte bei allem nach, was Ihnen wichtig erscheint.

Apothekerin Monika Alter
Städtisches Klinikum München GmbH
Krankenhausapotheke Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München
Telefon: +49 (0) 89 3088- 2324
Telefax: +49 (0) 89 3088- 3854
monika.alter@klinikum-muenchen.de



7.4. Patienteneinverständniserklärung



Einwilligungserklärung

Studie zur Prävalenz¹ einer eingeschränkten Nierenfunktion unter stationären Patienten sowie zur Anwendung von Arzneimitteln an der Schnittstelle ambulant/stationär und stationär/stationär

Städtisches Klinikum München
Department Apotheke

Leitung
Dr. Steffen Amann

Kölner Platz 1, 80804 München

Tel. (089) 3068-2760
Fax (089) 3068-3952

www.klinikum-muenchen.de
www.medizet.de

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche und apothekerliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten gemäß den Studenzielen über Sie erhoben, gespeichert, verschlüsselt und wissenschaftlich verarbeitet.

Die Verschlüsselung erfolgt mittels Pseudonymisierung, d.h. Ihr Name wird hierbei durch einen Code ersetzt. Der Verschlüsselungscode besteht aus einer durchgehenden Nummer, die Ihnen nach Einverständnis zur Studienteilnahme zugeordnet wird. Diese Nummer lässt weder Rückschlüsse auf Ihren Namen noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum zu.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert, d.h. verschlüsselt, gespeicherten Daten irreversibel vernichtet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt:

*Apothekerin Monika Alter
Städtisches Klinikum München, Krankenhausapotheke Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München
Tel.: + 49 (0) 89/ 3068 2324*

Die Unterlagen werden in der Krankenhausapotheke des Städtischen Klinikums München Schwabing bis zum Ende der Datenauswertung nach Abschluss der Studie aufbewahrt.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert, z.B. wenn eine festgelegte Arzneimitteltherapie zu für Sie schwerwiegenden Nebenwirkungen führen könnte.

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.



¹ Der Begriff Prävalenz bezeichnet den Anteil an Patienten aus allen Patienten der Station, welche zum Zeitpunkt der Studie eine bestimmte Eigenschaft aufweisen. Im Fall der vorliegenden Studie soll der Anteil der Patienten aus allen Patienten der Station ermittelt werden, deren Nierenfunktion eingeschränkt ist.



Einwilligungserklärung zur Datenerhebung und Datenverarbeitung

Hiermit erkläre ich

Name _____

Geboren am _____

Dass ich durch Frau Apothekerin Monika Alter über Ziel und Zweck der Studie „Prävalenz¹ einer eingeschränkten Nierenfunktion unter stationären Patienten sowie zur Anwendung von Arzneimitteln an der Schnittstelle ambulant/stationär und stationär/stationär“ sowie möglichen Risiken in verständlicher Weise mündlich und schriftlich informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen hierzu in einem Gespräch mit der Apothekerin zu klären.

Ich habe insbesondere die mir vorgelegte Teilnehmerinformation verstanden und eine Ausfertigung derselben und diese Einwilligungserklärung erhalten.

Ich weiß, dass die Studienteilnahme freiwillig ist und ich meine Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann und einer Weiterverarbeitung meiner Daten jederzeit widersprechen kann, ohne dass mir daraus ein Nachteil entsteht. Im Falle der Rücknahme einer zuvor erteilten Einwilligung werden die über sie gespeicherten Daten unwiderruflich gelöscht.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen und zum Zweck dieser Studie mich betreffende personenbezogene Daten/ Angaben durch die Apothekerin erhoben und pseudonymisiert, d.h. verschlüsselt, auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und verarbeitet werden dürfen. Ich bin auch damit einverstanden, dass die Studienergebnisse in anonymer Form, die keinen Rückschluss auf meine Person zulässt, veröffentlicht werden.

Ich erkläre mich mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe von Ziel und Zweck der Studie einverstanden.

München, _____

Unterschrift _____

Als Apothekerin erkläre ich, den/ die o.g. TeilnehmerIn über Ziel und Zweck der Studie sowie mögliche Risiken in verständlicher Weise mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihm/ ihr eine Ausfertigung der Patienteninformation sowie diese Einwilligungserklärung übergeben zu haben.

München, _____

Unterschrift _____

Monika Alter, Apothekerin



¹ Der Begriff Prävalenz bezeichnet den Anteil an Patienten aus allen Patienten der Station, welche zum Zeitpunkt der Studie eine bestimmte Eigenschaft aufweisen. Im Fall der vorliegenden Studie soll der Anteil der Patienten aus allen Patienten der Station ermittelt werden, deren Nierenfunktion eingeschränkt ist.

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1 Auswertung Enoxaparin | 21 |
| Abbildung 2 Flussdiagramm Patienteneinschluss | 27 |
| Abbildung 3 Vergleich der dokumentierten eGFR zwischen Unfallchirurgie und Kardiologie | 30 |
| Abbildung 4 Einteilung verordneter Wirkstoffe | 34 |
| Abbildung 5 Zusammenfassung: Arten von Medikationsfehlern | 48 |
| Abbildung 6 Zusammenfassung aufgetretener Übertragungsfehler | 53 |
| | |
| Tabelle 1 - Charakteristika eingeschlossener Patienten | 28 |
| Tabelle 2 – Anzahl durchgeführter Nierenfunktionsbestimmungen | 29 |
| Tabelle 3 – Gegenüberstellung eGFR (CKD-EPI) und KrCl (Cockcroft-Gault) | 31 |
| Tabelle 4 – Top 10 der am häufigsten codierten Diagnosen | 32 |
| Tabelle 5 – Top 10 der in den einzelnen Fachbereichen am häufigsten codierten Diagnosen | 33 |
| Tabelle 6 – Anzahl verordneter Wirkstoffe pro ATC-Gruppe | 34 |
| Tabelle 7 – Top 10 der am häufigsten verordneten Wirkstoffgruppen | 36 |
| Tabelle 8 – Top 10 der am häufigsten verordneten Wirkstoffe | 37 |
| Tabelle 9 – B01 Antithrombotika: Verordnungshäufigkeit | 38 |
| Tabelle 10 – B01 Antithrombotika: Überdosierungen nach Fachbereich (ohne Enoxaparin) | 39 |
| Tabelle 11 – B01 Antithrombotika: Unterdosierungen nach Fachbereich (ohne Enoxaparin) | 39 |
| Tabelle 12 – B01 Antithrombotika: Bewertung Enoxaparin-Dosierungen | 40 |
| Tabelle 13 - Enoxaparin Anwendung und Dosierung in Tagen, aufgeteilt nach Fachbereich | 41 |
| Tabelle 14 – N02 und M01: Analgetika, Antiphlogistika, Antirheumatika: Verordnungshäufigkeit | 41 |
| Tabelle 15 – M01 Antiphlogistika, Antirheumatika: Gabe bei eGFR 60-30ml/min pro 1,73m ² | 42 |
| Tabelle 16 – J01 Antibiotika systemisch: Verordnungshäufigkeit | 43 |
| Tabelle 17 – J01 Antibiotika systemisch: Überdosierung aufgrund Nierenfunktion | 44 |
| Tabelle 18 – J01 Antibiotika systemisch: Unterdosierung | 46 |
| Tabelle 19 – C03 Diuretika: Verordnungshäufigkeit | 46 |
| Tabelle 20 – C03 Diuretika: Anwendung trotz renaler Kontraindikationen | 47 |
| Tabelle 21 – Übertragungsfehler: Am häufigsten betroffene Wirkstoffe | 54 |

Abkürzungsverzeichnis

ABS *Antibiotic Stewardship*

ASS *Acetylsalicylsäure*

ATC *Anatomisch-therapeutisch-chemischen-Code*. Basierend auf dem ATC-Code können mehrere Wirkstoffe zusammen gruppiert werden.

AWMF *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.*

BMI *Body Mass Index*

CKD-EPI *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

CYP-Enzyme *Cytochrom P450 Enzyme, für welche verschiedene Isoformen bekannt sind und die maßgeblich an der Metabolisierung von Arzneistoffen beteiligt sind.*

DRG *Diagnoses related groups*

eGFR *Mittels Schätzformeln errechnete glomeruläre Filtrationsrate (engl. estimated glomerular filtration rate)*

EMA *European Medicines Agency*

FDA *Food and Drug Administration*

GFR *Glomeruläre Filtrationsrate, glomeruläre Filtrationsrate*

HCT *Hydrochlorothiazid, Hydrochlorothiazid*

IfSG *Infektionsschutzgesetz*

IQTIG *Institut für Qualitätssicherung und TRansparenz im Gesundheitswesen*

ISMP *Institute for Safe Medication Practices*

KDIGO *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Initiative. Gemeinnützige Organisation, die die Erstellung internationaler Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit Nierenerkrankungen fördert.*

KrCl *Kreatinin-Clearance*

MDRD4 *Vereinfachte Modification of Diet in Renal Disease Formel. In diese Variante fließen nur 4, statt ursprünglich 6 Variablen ein.*

NSAR *Nicht-steroidale Antirheumatika, Nicht-steroidale Antirheumatika*

Q₀ *Der Q₀-Wert ist eine Wirkstoffeigenschaft und entspricht dem bioverfügbaren Wirkstoff-Anteil, der extrarenal ausgeschieden wird. Im Umkehrschluss entspricht (1- Q₀) dem renal eliminierte Wirkstoffanteil.*

RAAS *Renin-Angiotensin-Aldosteron-System*

StKM *Städtisches Klinikum München GmbH*

TVT *Tiefe Beinvenenthrombose*

WHO *Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organisation)*

Eidesstaatliche Versicherung

Guggemoos, Monika Maria

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Medikation bei Patienten mit eingeschränkter exkretorischer Nierenfunktion im Akutkrankenhaus – Ansatzpunkte für pharmazeutische Betreuung“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Garmisch-Partenkirchen, den 29.11.2018

Monika Maria Guggemoos

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt folgenden Personen, die mich während der Themenfindung, der Bearbeitung und der Fertigstellung meiner Dissertation in besonderem Maße unterstützt haben und ohne deren Mitwirken die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wäre:

Meiner Betreuerin Frau Prof. Dr. Eva Grill sowie den aktuellen und ehemaligen wissenschaftlichen Mitarbeitern Dr. Ralf Strobl und Dr. Martin Müller, dass sie mir während all der Jahre jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen und stets bei allen Fragestellungen zur Hilfe waren.

Dem Leiter der Krankenhausapotheke des Städtischen Klinikums München GmbH, Dr. Steffen Amann sowie der Teamleitung der Abteilung für Arzneimittelinformation und Patientenservice Dr. Myga Brakebusch, für die vielen Ausnahmen und Sonderregelungen, die es mir ermöglichten, die Dissertation berufsbegleitend zu planen, durchzuführen und fertigzustellen sowie dem gesamten Team der Krankenhausapotheke Schwabing bzw. dem Apothekenservice Harlaching, ohne dessen Unterstützung und Verständnis Beruf und Promotion nicht zu stemmen gewesen wären.

Weiterer Dank gilt den ehemaligen und aktuellen Chefärzten für die Erlaubnis, Daten auf den genannten Stationen zu sammeln und auszuwerten: Prof. Dr. Stefan Sack (Kardiologie Schwabing), Prof. Dr. Harald Kühl (Kardiologie Harlaching), Dr. Eduard Höcherl (Unfallchirurgie Schwabing) und Prof. Dr. Hans Hertlein (ehemals Chefarzt der Unfallchirurgie Harlaching) sowie den Leiterinnen des Medizin-Controllings Schwabing, Frau Dr. Regina Erbach bzw. Harlaching, Frau Dr. Lydia Hölzer-Müller, für die Möglichkeit zur Nutzung der Abrechnungsdaten zur Darstellung medizinischer Diagnosen und die separate Auswertung, die hierzu für mich durchgeführt wurde.

Daneben möchte ich mich auch für die Unterstützung und den Zuspruch bedanken, den ich im privaten Umfeld erfahren habe. Besonders hervorheben möchte ich meinen Freund und Ehemann Sebastian sowie meine Familie und meine Freunde, dass sie den Glauben an die Fertigstellung dieser Arbeit nie verloren haben.